



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

PROPRIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DO MATERIAL BIOCERÂMICO NANO-HIDROXIAPATITE ENQUANTO MATERIAL RESTAURADOR – REVISÃO SISTEMÁTICA

[Physical, Chemical and Biological properties of nanohydroxyapatite bioceramic
material as a restorative material – Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Chiara Mauceri

Orientadora:

Mestre Lúcia Pereira da Silva

Outubro 2024

**PROPRIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DO
MATERIAL BIOCERÂMICO NANO-HIDROXIAPATITE
ENQUANTO MATERIAL RESTAURADOR – REVISÃO
SISTEMÁTICA**

[Physical, Chemical and Biological properties of nanohydroxyapatite bioceramic material as a restorative material – Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Chiara Mauceri

Orientador:

Mestre Lúcia Pereira da Silva

Outubro 2024

A mia madre, Giovanna Scali.

Per ogni libro letto,

e per quelli ancora da leggere,

tu sei la lezione di vita più importante.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar minha profunda gratidão à minha professora e mentora, a doutora Lígia Pereira da Silva. Tive o prazer de conhecê-la na clínica e fiquei fascinada pela sua maneira de interagir com os estudantes. Ela sempre manteve um tom autoritário, conquistando o respeito de todos nós.

Estava sempre pronta a socorrer qualquer pedido de ajuda e a formar jovens médicos, mas também sabia mostrar seu lado mais gentil ao fim do dia, com um sorriso discreto e uma piada que conseguia arrancar um sorriso.

Agradeço pela paciência que teve comigo e por ter me mostrado o caminho a seguir. Espero um dia me tornar como ela.

Hoje este percurso chega ao fim e dedico o meu brinde a ela e à sua tenacidade em me apoiar e trabalhar comigo. Espero deixá-la orgulhosa nos meus próximos passos rumo ao futuro. Levarei comigo a sua influência, sempre.

A mia Madre, una piccola grande donna, la mia.

Ricordo tutte le volte che venivi a prendermi da scuola, ritagliandoti del tempo per me. Mi hai insegnato l'importanza delle piccole cose, anche quelle più invisibili.

Ricordo come mi chiedevi cosa volessi fare di speciale e quasi sempre rispondevo che volevo venire a vederti lavorare in studio. Mi nascondevo dietro le porte e osservavo le tue mani ferme e armoniose, mentre con un sorriso accogliente facevi sentire a proprio agio ogni persona che si fidava di te su quelle poltrone troppo grandi per me.

Non mancava mai un'occhiata, un occholino, o una domanda affettuosa: "Come stai, topa?". Ricordo i tuoi dubbi sul non essere una madre presente.

È proprio vero che l'uomo è spesso crudele con se stesso, sempre preoccupato di risolvere problemi, e quando non ne trova, ne crea di nuovi. Ti facevi così tante domande, lo vedevo nei tuoi occhi mentre guidavi, mentre io, seduta dietro, cercavo di sbirciare il tuo dolce volto dallo specchietto, ignara di tutto e felice. Ricordo quando mi hai tolto un dentino davanti alla scuola: ero così fiera!

Parlavo a tutti della tua bravura e della mia professionalità nel non aver fiato. Mi sentivo parte dell'operazione, come se fossi stata essenziale. Quel momento, quella sensazione bella che nasce da dentro, l'ho custodita per tutta la mia crescita.

È diventata sempre più forte, spingendomi a voler essere come te. Ho trascorso la mia vita vedendoti come il modello della perfezione.

Come ti ho sempre detto, la perfezione non esiste nel modo in cui la intendiamo noi, ma tu sei sempre stata la definizione perfetta di essa: un continuo miglioramento, giorno dopo giorno. Devo ancora fare tante modifiche, ma confido che, se la vita mi ha regalato te come esempio, qualcosa di buono lo sarò anch'io.

Mi hai sempre insegnato che non sono i gesti in sé a contare, ma le persone che li compiono, e i sentimenti che attribuiamo a quei gesti. Non sono le parole che muovono il mondo, ma le sensazioni che le accompagnano, e tu sei stata il giro più bello della mia vita.

Oggi festeggio il passato che mi ha portata qui, e brindo al futuro, sapendo che è grazie a te se posso farlo.

Non posso ringraziarti abbastanza, non esistono parole sufficienti per esprimere quanto ti sono grata. Ma posso prometterti che non passerà un giorno in cui non ti renderò parte di ogni mio momento felice, di ogni mio traguardo, perché tu sei l'autrice della mia vita.

Ho studiato tanti libri, ma tu sei stata la lezione più importante. Ora tocca a me scrivere le pagine della mia vita, e so che tu sarai sempre il miglior inizio e il miglior finale.

A Domenica, la mia Domenica.

Io e te abbiamo parlato tanto, pianto, urlato e riso insieme.

Non c'è niente che ti possa dire che tu non sappia già, ma tenterò lo stesso.

Perdonami se non sarò all'altezza di quello che provo per te.

Grazie.

Grazie per aver scavato dentro di me e trovato la bambina che si era persa. Da quando ti ho conosciuta, mi sento come se fossi rinata.

Non sapevo di essere "morta" prima di conoscere i tuoi occhi, non sapevo di non starmi divertendo finché non ho visto il tuo sorriso, non sapevo di non avere battiti finché non ho sentito il cuore in gola per te. Vorrei poter scrivere tutte le cose che provo, ma tu sei stata molto di più. Sei stata ciò che avevo sempre cercato: la mia complice. Hai incarnato tanti ruoli: amante, moglie, sorella, mamma e migliore amica.

Sei riuscita a toccare e accordare delle corde dentro di me che nessuno suonava da tempo. Ho sempre amato la bambina che era in me, quel modo di vedere il mondo pieno di colori e profumi, quel modo di percepire le persone come piene di emozioni.

Tuttavia, non mi ero accorta che tutto era diventato grigio e ovattato prima di sentire la tua voce.

Dirti che mi hai amata sarebbe troppo banale.

Mi hai riportata in vita, mi hai fatto espirare un respiro che non sapevo di trattenere.

Non dimenticherò mai il momento in cui ti ho conosciuta, e le sensazioni che ho provato sono le stesse che riesci a farmi sentire ancora oggi.

Sei riuscita a ridare un significato ai giorni che passavano, riempiendoli di una costante carica emotiva.

Ricordo il giorno in cui, dentro di me, il mondo sembrava fermarsi mentre osservavo dalla finestra il resto delle persone andare avanti.

Prima di conoscerti, non mi importava chi fosse fermo o girasse su se stesso: io andavo avanti come una macchina senza meta.

Non sapevo più chi fossi e non me ne rendevo conto. Stavo perdendo pezzi di me, diventando sempre più leggera, volando via dalla mia interiorità, rimanendo solo una custodia vuota. Sei riuscita a prendermi in tempo, prima che mi perdessi nel nulla.

Mi hai riportata a terra, restituendomi uno ad uno i pezzi che avevo perso, pezzi che solo io potevo trovare, eppure tu ci sei riuscita.

Non smetterò mai di ringraziarti per avermi fatto amare di nuovo me stessa, per avermi insegnato a darmi una carezza dopo tanto tempo passato a schiaffeggiarmi, per avermi messo davanti a uno specchio e farmi guardare dentro. Mi hai suonata come una chitarra, facendo risuonare la musica dentro di me, facendomi vibrare in ogni angolo del mio essere.

Non sapevi chi fosse Chiara, ma con la tua sola esistenza me l'hai restituita. Sei stata vita iniettata nelle parti più oscure di me, donandomi una nuova esistenza.

Non sono mai stata una persona particolarmente credente in nulla, non perché fossi scettica, ma perché è difficile definire qualcosa che non ha margini ma è infinito. Eppure, credo che in qualche modo, io e te fossimo destinate.

Tu non sei il pezzo mancante del mio puzzle, tu sei stata colei che ha rimesso insieme il puzzle, lasciando un'impronta su ogni singolo pezzo. Sei più di qualsiasi parola che possa pensare, nemmeno con un dizionario a disposizione potrei descrivere cosa sei per me.

Dovrei inventare una nuova parola, ma anche allora non sarebbe sufficiente. Non c'è modo di circoscrivere qualcosa senza spazio né tempo.

Sono grata per ogni momento in cui hai continuato a pompare vita dentro di me, per ogni ricordo e storia che custodiamo gelosamente, per ogni piccola fuga che ci siamo ritagliate, vagando insieme nelle strade di Porto e altrove.

Non c'è bisogno di elencare tutto ciò che abbiamo vissuto perché lo conserviamo solo noi. I giorni hanno ripreso un senso, e ora, dopo aver curato la piccola Chiara, sono felice di poterle dimostrare che tutto quello che sognavamo attraverso le storie incantate è diventato realtà.

Oggi ti tendo ancora una volta la mano, la mano che non hai mai lasciato. Ti chiedo di tenerla stretta, come solo tu sai fare, e di camminare con me verso il prossimo traguardo.

Ci siamo conosciute e amate nelle strade di questa città, ma sono pronta a conoscere una nuova Domenica, ogni anno che avremo a disposizione, in qualsiasi parte del mondo. Perché oggi, come domani, la mia casa sei tu.

A Valentina, a quello spirito equilibrato che sei, a quel silenzio espressivo, a quel consiglio sincero, senza mezzi termini, che ha sempre dimostrato una connessione vera, cruda, ma inspiegabilmente fondamentale.

Sei il mio grillo parlante; in ogni piccola decisione della mia vita ho sempre ricercato il tuo sguardo per avere quella spinta di cui avevo silenziosamente bisogno.

A tutti quei concerti improvvisati sul divano di casa per me e per te, a quegli accordi sbagliati seguiti da una tua faccia imbarazzata e da una mia risata, ad ogni baratto di crêpes che seguiva una pasta al forno. Ad ogni McDonald's ordinato, una Coca-Cola condivisa e un posto sul divano sempre libero. A quel tuo modo di toccarti i capelli quando parli o ti nascondi nella tua testa a ragionare. A quel tuo modo in cui butti indietro la testa e scoppi a ridere dal nulla per cose per cui nessun altro riderebbe, mentre io ti seguo perché, solo guardandoti, tutto diventa più divertente, finendo in una risata isterica di coppia fino a quando Beatrice ci dice: "Ragazze, ma tutto a posto?".

A quel tuo modo di trascinare le pantofole e darmi il buongiorno con una nota di sole tra le parole biascicate, anche se non vorresti vedere anima viva respirare.

A ogni tua forma d'arte incompresa, piena di sfumature, come quei paesaggi che tanto ti piacciono, con gli alberi in controluce distesi su un cielo variopinto, come su una tavola di un pittore.

Ogni volta che ti guardo è come se scattassi quelle famose foto che scatti tu, vedendo una sagoma ben definita, con ogni angolo e curva, e con quei rami così scuri, neri. Il nero viene associato a qualcosa di negativo, ma non lo è.

Ogni colore esiste soltanto in presenza di luce, per cui noi lo vediamo grazie ai riflessi di quest'ultima; il nero, semplicemente, esiste anche in assenza di luce, assorbe senza riflettere, è abbastanza temerario e forte da esistere senza il permesso di nessuno.

Tu sei quel nero, così come tutti i colori del cielo; sai essere te stessa nella tua integrità senza chiedere l'approvazione altrui, sai rispettarci a costo di non essere capita, sai essere nero, prendere tutto il carico sulle tue spalle senza lamentarti o chiedere aiuto; al contempo, però, sai essere colore, sai essere espressione, sfumatura, uno spettro di colori in continua mutazione. Chi pensa che tu sia solo uno dei due, non ha capito davvero chi sei: sei entrambi.

Sei quell'albero nero e fiero, silenzioso e forte, con la tua persona ben definita, disegnata con una matita appuntita, ma al contempo quella matita può sfumare e diventare colore, fragilità, insicurezza, emozione. Mi hai insegnato che c'è altro nella vita oltre ciò che conoscevo o pensavo di conoscere; sei stata sorella e migliore amica, con quel tuo modo di scegliere le parole, controllare i toni e non farmi mai sentire sbagliata, anche quando lo ero.

Quel modo di insegnarmi la vita come se aprissi una bottiglia di Coca-Cola, quel modo di permettermi di crescere, accompagnandomi senza tirarmi, aiutandomi senza farmi percepire che fossi tu a spingermi in piedi, quel tuo modo di ragionare con me e di farmi ragionare.

L'età che avanza non è sintomo di crescita; sono entrata qui che ero una bambina e, grazie a te, sono diventata consapevole che non si può essere bambini per tutta la vita. Mi hai mostrato che crescere è divertente e quel peso, che spesso mi opprimeva, l'hai trasformato in aria da poter controllare ad ogni respiro.

A ogni volta in cui, senza tanti giri di parole, con un'occhiata capivi come stessi, mi prendevi per mano e mi portavi con te e Cesare a uscire dal mio groviglio di pensieri. Mi sono quasi sentita Marley.

A ogni volta in cui hai cucinato e condiviso il cibo con me, invitandomi a sedermi accanto e a sentire un po' del tuo calore, con quel tuo modo tutto tuo di abbracciare una persona, stando in silenzio ma accanto, pronta a prendermi in caso cadessi.

A tutte quelle volte in cui ci siamo chieste consiglio su come vestirci, facendo sfilate in casa come se fossimo da Versace.

Tu non sei mai stata brava con le parole ed io sono sempre stata prolissa, ma oggi, che ti devo ringraziare, sono senza quest'ultime. Come trovare parole precise e misurate per esprimere un pezzo del mio cuore?

Come posso raccontarti quello che io e te abbiamo vissuto e provato, quando mi basta guardarti negli occhi per sapere che lo sappiamo già?

Come faccio a ringraziarti per una, due, tre cose, quando sei stata tutto per me?

Non posso dirti tutto ciò che sei stata, ma posso ringraziarti per esserlo stata e dirti che oggi finisce un percorso, ma tu per me non finirai finché ci saranno ancora tramonti da guardare attraverso le foglie.

A Beatrice, forse è vero quello che dicono: da nemici ad amanti è un attimo, ma a noi piace riscrivere le storie e siamo diventate da nemiche, sorelle. Sei la prima persona con cui mi sono veramente aperta qui, in questo paese così lontano da casa. Qualcosa, dentro di me, ha sentito che saresti stata un rifugio per i giorni bui e freddi e una bella canzone per le passeggiate sotto il sole.

Ti ringrazio per ogni momento di follia condivisa e sempre assecondata, per i nostri cinque minuti di sclero pre-esame, così come per i nostri balletti improvvisati, per cui propongo di fare un provino ad Amici se non dovessi effettivamente arrivare a questa laurea.

A ogni volta in cui hai custodito i miei pensieri, i miei sentimenti, e per quella costante presenza che mi ha permesso di sentire di avere qualcuno a cui tornare.

Dal dormire insieme al Milestone, con quella tua tenda sempre aperta perché ti piace la luce del lampione di notte, a gridarci frasi senza senso attraverso una parete sottile prima di addormentarci con il dolce suono della risata dell'altra. A ogni camminata in centro in cui hai assecondato le mie idee e sei venuta a darmi un sostegno positivo.

Avrei potuto dirti che mi sarei voluta vestire da Ursula alla mia laurea e tu mi avresti detto che era un'ottima idea, accompagnandomi a cercare il costume per ridicolizzarmi ancora un po'. Per quanto tu abbia un carattere forte e ci piaccia prenderci a cornate come due capre, sei sempre stata il mio costante "sì", una continua conferma, quella persona che chiamerei se dovessi coprire un cadavere.

A ogni mattina in cui mi sono svegliata e la prima cosa che ho visto eri tu, con il phon in bagno, quel tuo famoso tuppo in testa, che mi sorridevi ridendo, ed io sapevo che sarebbe stata una bella giornata. E, se non lo fosse stata, sarei comunque tornata da quel sorriso caldo e probabilmente al bagno occupato.

A ogni tortino che hai voluto mangiare, per cui poi mi hai odiata, a ogni dolce Kinder Delice per asciugare lacrime amare, a ogni sgridata per aver bevuto una Coca-Cola di troppo e a ogni pacco di patatine che ha avuto una vita breve, stimata in un minuto.

Se per ogni riccio dicono ci sia un capriccio, io ad ogni tuo riccio associo un sorriso, quel tuo modo di stringermi negli abbracci e sussurrarmi quelle parole di cui non sapevo nemmeno di aver bisogno, fino a quando non me le hai dette tu.

Posso dire di aver davvero iniziato questo percorso nel momento in cui mi hai raccolta e mi hai trascinato per le strade di Porto, accecandomi con la tua voglia di vivere e di assaporare quella libertà nell'aria.

Sarò sempre qui a consigliarti quali scarpe o orecchini mettere, quale acconciatura fare o quale foto postare, anche se poi farai di testa tua.

Hai un cuore buono e un'emotività che chiunque abbia il piacere di conoscere dovrebbe cullare. Grazie per ogni momento in cui ti sei resa fragile con me.

Sappi che qui ci saranno sempre delle braccia pronte a stringerti e a fare qualche battuta delle nostre per strapparti un sorriso in mezzo a una giornata negativa. Splendi sempre e non farti eclissare da nessuno, sei autentica. Non diventare mai qualcosa che non sei per nessuno, lo devi a te stessa.

È così che ti ho scelta ed è così che ti sceglierò sempre, che sia per le strade di Porto o di qualche altra meta ancora sconosciuta.

Non smettere mai di prendere la chitarra e suonare, perderti nel momento e gridare le parole di una canzone cantata fin troppe volte a memoria, perché quelle canzoni le teniamo vive noi, così come loro tengono in vita noi.

Non smettere mai di essere viva, con tutto ciò che dovrai scoprire lungo la strada che si continua ad aprire davanti a te.

Suona, canta, perdi la voce.

Io sarò sempre qui, pronta a gridare con te, con quella promessa che un giorno mi avresti insegnato a suonare, per essere vive insieme.

Questo percorso finisce oggi, ma tu hai ancora questa promessa da mantenere, e sono disposta a non imparare mai se questo vorrà dire continuare a rimandare e rimanere così come siamo, per sempre.

A Letizia, quell'amica che chiunque vorrebbe avere.

Sei un'esplosione di vita, una continua voglia di ricercare il bello, una batteria che non si scarica mai e, come una vera carica, attiri chi ti sta attorno e gli trasmetti tutta l'energia. Non penso bastino poche parole su un pezzo di carta per esprimere la gratitudine che provo per aver potuto rubare un po' di te.

Sei stata un sostegno durante questo percorso; sei riuscita a entrare nella mia testa nei momenti in cui mi sono persa di più, e con delicatezza hai fatto uscire tutto il fumo che mi offuscava la mente.

Ognuno vorrebbe una Letizia nella propria vita, ma penso che le esperienze poco fortunate vissute in questi anni siano bilanciate dalla fortuna di averti incontrata nel cammino, un po' sbilenco, che stavo attraversando.

Sei quel tipo di persona che ha conosciuto il fondo, e proprio per questo ti immergi nelle acque e tiri su chi riconosci essere sul fondale. Quel tipo di persona che ha sempre la frase giusta, un'idea per svoltare la giornata, una battuta per riscoprire il sorriso e una parola confortevole per far scendere una lacrima dolce. Sei la definizione di crescita e generosità.

Non ricordo un solo giorno in cui tu non abbia avuto una parola buona per qualcuno, forse solo al mattino, quando non ti rendi conto nemmeno di essere arrivata in clinica, probabilmente in ritardo.

Di questo percorso vorrei concedermi un karaoke al mese, potermi teletrasportare ovunque tu sia per ascoltarti cantare un po' di Gigi o Giorgia per tutto il vicinato e dirmi: "Sì, la vita è bella".

Vorrei potermi regalare una volta al mese una Letizia nella quotidianità, così da sapere che tutti i sacrifici, a fine giornata, hanno una buona ragione.

Mi hai insegnato tante cose, ma molte le ho potute rubare semplicemente guardandoti vivere la vita con coraggio e fiducia. Mi dispiace dirti che questo percorso potrà essere finito oggi, ma tu hai ormai firmato un contratto a tempo pieno indeterminato. Dovrò abituarci a fare videochiamate e a prendere aerei da un giorno all'altro, perché non mi priverò dei tuoi racconti quotidiani.

Grazie, non tanto per quello che sei stata, ma per quello che sei. Spero di poter ricambiare un giorno tutto il bene che mi hai fatto.

A Giuditta, a quelle espressioni apparentemente fredde sul volto di chi non ti conosce, che si sciolgono quando incontrano occhi amici. A quel tuo modo di avere spalle abbastanza grandi per ogni singola persona che ami, a quel modo tutto tuo di entrare sotto pelle a piccoli passi, senza lasciare traccia.

Per tutte le volte in cui ho capito come stavo solo nel momento in cui tu l'hai notato in me. A quel modo di rimboccarti le maniche e scuotere il cuore della gente, liberandolo dal ghiaccio in cui era intrappolato. A tutte le volte in cui mi hai ricordato di respirare, in cui mi hai mostrato cosa sia la tenacia.

A tutte le volte in cui mi hai dimostrato che non bisogna rinunciare a chi vogliamo essere solo perché, in quel momento, non lo siamo ancora. A tutte le volte in cui hai nascosto le tue ferite per curare le mie, e in cui ti sei rialzata da terra per liberarmi dalle mie sabbie mobili. I genitori hanno sempre un sesto senso per capire chi ci ferirà, chi ci merita e chi no; tu sei quell'amica che ogni madre vorrebbe per sua figlia.

Sono grata per tante cose, ma ho il rimpianto di non averti conosciuta prima, per poterti essere stata di sostegno in un periodo migliore, come tu lo sei stata per me nei miei momenti difficili.

A ogni nostra cena improvvisata, a ogni giro in macchina, quando abbiamo perso la voce per non perdere la testa. I ringraziamenti esistono per condividere uno dei giorni più importanti della vita con le persone che ci hanno amato e sostenuto lungo il percorso.

Il sostegno può essere decifrato in tanti modi: una parola giusta, un abbraccio nel momento del bisogno, una risata per scacciare via i pensieri tristi.

Tu sei stata tutto questo, e anche di più.

Sei stata quell'amica che mi ha insegnato che nella vita non si fanno solo le cose che ci piacciono, ma anche quelle che dobbiamo fare. Attraverso di te ho visto un frammento di chi vorrei diventare. Grazie per avermi sollevata un gradino più in alto verso la donna che sognavo di essere.

Oggi finisce un percorso, ma avremo sempre una canzone nuova da scoprire e da dedicarci tra le finestre di una macchina.

A Giulia, ebbene, è arrivato il momento di scriversi e non ci si può più nascondere dietro una battuta. Ora dobbiamo abbattere tutte le nostre armature e parlarci con il cuore.

Chi perderà e piangerà per prima?

Giulia Geraci, detta anche Delicious, sei la sorella che avrei voluto, quell'amica che ho sognato da bambina, con cui crescere dai primi passi. Sei l'amica con cui avrei voluto sperimentare tutte le mie prime volte, per poi raccontarle in futuro a nuove persone, sapendo che a ognuno di loro racconteremo storie nuove e vecchie, ma noi rimarremo sempre le stesse.

Se potessi esprimere un desiderio, vorrei poterti inscatolare per portarti con me nella vita di tutti i giorni. Avrei la forza costante di affrontare le giornate, perché avrei la certezza che, in qualche modo, tu le miglioreresti.

Dici di non essere brava a esprimerti con le parole, ma le forme d'amore sono tante, e tu riesci sempre a trovarne di nuove per far sentire speciali le persone.

Hai un modo unico di plasmare le carezze in gesti che lasciano il segno, di notare ogni dettaglio per poi riproporlo migliorato. Vorrei potermi limitare a dire che mi hai sfamata, ma sarebbe riduttivo.

Tu sei stata famiglia tutte le volte in cui avevo bisogno di riempire un vuoto dentro di me. Sei stata una coperta quando avevo freddo in una giornata calda, spensieratezza quando il mio viso era corrucciato per più di un'ora.

Sei stata l'asso nella manica che tutti vorrebbero avere, che io non ho mai chiesto, ma che mi ha salvata troppe volte. Non potrò mai dimenticare ciò che sei per me, e non posso usare il passato, perché mi rifiuto di credere a una vita senza di te.

Sei stata un regalo prezioso, e lotterò ogni giorno per dimostrare che è stato un regalo meritato. Vorrei fare degli esempi di tutte le esperienze vissute insieme, di cui sono grata, ma sono tutti censurabili. Mi limiterò a dire che ti ringrazio per essere stata il mio Cappuccetto Rosso nascosto nel bagno di servizio.

Questo percorso è finito e ricorderò tante cose, ma puoi giurare che in ogni racconto ci sarà il tuo nome.

Torino, Palermo, Porto: tre città lontane e inimmaginabili, eppure, in qualche modo, ci siamo trovate.

Questo è un segno che, ovunque tu deciderai di essere felice nel mondo, io ti seguirò. Ti avverto già che dovrai affrontare la tua paura delle chiamate, perché ci aspettano lunghe conversazioni giornaliere, seguite da qualche volo per il mondo.

La Terra è rotonda, senza angoli, e possiamo incontrarci in ogni direzione. Impareremo a camminare insieme.

Grazie per avermi dato la possibilità di viverti; sei una persona rara, di quelle che ti fanno credere nell'umanità e ti fanno venire voglia di impegnarti davvero per qualcuno. Sei una delle persone più testarde che conosca, con la presunzione di avere sempre ragione, perché ti conosci bene.

Qui lo dico e poi brucerò ogni copia: fai bene a esserlo, perché chi ti conosce davvero sa quanta dedizione metti in ciò che pensi e quanto perfezionismo ricerchi in tutto ciò che fai. Solo per questo meriti di lottare per ciò in cui credi.

Giulia, amica mia, ti voglio bene in modo “UNICO”, non riproducibile, “IMMUTABILE”, senza alterazioni col passare del tempo, e “PERENNE”, resistente all’azione del tempo.

Grazie per avermi concesso il tuo cuore e la tua fiducia.

Sei oro in un mondo di plastica, e io passerò ogni momento a far crescere la nostra amicizia. Se non ho potuto viverti prima, allora recupererò ogni anno perso.

Sarai la zia dei miei figli, che siano umani o felini, e oggi, in questo giorno speciale, non riesco a guardarti senza immaginare noi due, con la permanente, i capelli grigi (se ne avrò ancora), occhiali da sole e patente non ancora confiscata, a ottant’anni, in giro per la città con la musica a tutto volume.

Ho sempre pensato che una vera amicizia sia un patto disinteressato.

Io non avrò mai bisogno di te per andare avanti nella mia vita, ma sceglierò sempre di camminare avanti con te al mio fianco.

Mia madre, sin da piccola, mi ha insegnato a stare con persone migliori di me, persone che potessero insegnarmi qualcosa, che mi spingessero in alto e non mi trascinassero mai giù, persone che mi amassero per chi ero e non per cosa avevo.

Oggi sono felice di poterla chiamare e dirle che finalmente l’ho trovato. Vorrei ringraziarti per ogni momento vissuto insieme, ma sono infiniti, e anche se mi mettessi a scrivere ogni singolo ricordo, non basterebbe.

Il vero ringraziamento è per quella sensazione salda nel mio cuore, che tu per me ci sarai sempre. Non ho potuto conoscerti da bambina, quando si camminava in fila a coppie, ma oggi le bambine che siamo camminano spalla contro spalla, con una stretta salda, occhi consapevoli, pronte ad affrontare il mondo.

Ti voglio bene, amica mia.

A Gabriella, un pezzo del mio cuore.

Sono sempre stata brava con le parole, ma è un periodo in cui ho la bocca secca e le dita intorpidite. Perciò ti chiedo scusa se non riuscirò a descrivere a parole ciò che sei stata per me. Questa laurea non è solo mia, ma “nostra”.

Ricordo ancora il giorno in cui mi è stato proposto di venire qui, un cambiamento radicale di vita in un'età così fragile e immatura.

Ricordo come io abbia avuto un solo giorno per decidere, e come, pur conoscendoti da così poco, sapevo che potevo affidarmi a te per il mio destino.

Ricordo come sei riuscita a dipingere, in quell'unica stanza ancora arredata della tua casa, il mio futuro, abbellendolo solo per farmelo vedere e desiderare.

Eravamo due bambine, ma tu eri già molto più donna di me.

Sei stata, fin dal primo momento, una sedia su cui riposare dall'assalto dei miei pensieri, e un trampolino da cui lanciarmi senza paura dell'impatto. Se oggi sono qui, a correre gli ultimi chilometri prima di attraversare uno dei tanti traguardi, è perché tu mi hai insegnato a camminare a piccoli passi. Mi hai insegnato a essere una donna, cullando la bambina che era in me e incoraggiandola a stare in piedi da sola.

Che fossimo vicine o lontane, non c'è stato un giorno in cui io non abbia sentito che credevi in me, nemmeno quando non ci credevo io. Non c'è stato un giorno in cui tu non avessi una parola di conforto, una lezione da insegnarmi, un consiglio su cui riflettere.

Non c'è stato un giorno in cui non abbia riconosciuto, in tutti questi anni, quella ragazzina che, con la voce tremante, mi ha detto di partire, fingendo una sicurezza di cui non era sicura nemmeno lei. Sei stata parte della mia famiglia per tutto questo percorso, e oggi, più che mai, continui a occupare il posto che ti spetta.

Ci sono tante persone che devo ringraziare per questi anni, pieni di vita, bella quanto difficile. Ma tu non fai solo parte di questo: io e te oggi abbiamo attraversato quel traguardo insieme, e nella storia della mia vita scriverò di questo giorno e di come siamo riuscite, da ragazzine, a diventare le donne che immaginavamo su quelle pareti.

.

RESUMO

Introdução: Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado materiais biocerâmicos capazes de promover a remineralização dos tecidos dentários duros. A nano-hidroxiapatite (nHA) é um dos materiais mais biocompatíveis e bioativos, podendo apresentar-se em diferentes formulações (dentífricos, selantes de fissuras, materiais de recobrimento pulpar e resinas compostas). No entanto, ainda não se verifica consenso na literatura a respeito da comprovada eficácia destes materiais. Assim, pretendeu-se com este trabalho realizar uma revisão sistemática da literatura, visando avaliar a eficácia dos diferentes materiais biocerâmicos contendo nHA atualmente disponíveis no mercado visando a remineralização do esmalte em lesões cáries incipientes. **Metodologia:** Pretendeu-se responder à seguinte questão: “Existe evidência científica suficiente que fundamente a eficácia e justifique a aplicação de materiais biocerâmicos do tipo nHA na reabilitação dentária?”. Os critérios de elegibilidade para a elaboração desta revisão seguiram a estratégia PICO: Participantes – Lesões de cárie incipiente em dentição permanente humana; Intervenção – Aplicação de materiais restauradores biocerâmicos (nHA); Controlo – Comparação com outros materiais e/ou produtos que não sejam biocerâmicos; *Outcome* – Remineralização de lesões de cárie incipiente. A pesquisa foi realizada em diferentes bases de dados: *PubMed/MEDLINE*, *ScienceDirect*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), com os artigos elegíveis a serem identificados e selecionados por 2 revisores independentes, seguindo as *guidelines* PRISMA. A avaliação qualitativa da qualidade de cada estudo foi realizada através da aplicação da *Consolidated Standards Of Reporting Trials* (CONSORT) *checklist*, para os ensaios clínicos, enquanto os estudos *in vitro* foram avaliados de acordo com o *Quality Assessment Tool For In Vitro Studies* (QUIN). **Resultados:** Foram incluídos 12 artigos, sendo 9 deles estudos *in vitro* e 3 ensaios clínicos randomizados. O período de *follow-up* variou entre 7 dias até 18 meses e foram comparados os efeitos da aplicação de dentífricos ou géis contendo nHA com outros produtos, incluindo produtos fluoretados. Os vários estudos analisaram a recuperação da superfície de cáries incipientes, através da sua remineralização, aplicando diversas metodologias experimentais e distintos métodos de reavaliação. Verificou-se que a nHA apresenta vários efeitos benéficos quando utilizado em dentífricos, incluindo o aumento da remineralização da superfície em lesões iniciais do esmalte, inibição do desenvolvimento de lesões cáries e diminuição da desmineralização. **Conclusões:** As evidências que apoiam a eficácia da aplicação de nHA na remineralização de lesões cáries incipientes ainda são limitadas pelo que é necessária a realização de estudos adicionais de longa duração com protocolos padronizados de forma a avaliar o seu efeito a longo prazo na dentição humana.

Palavras-chave: Hydroxyapatite, Tooth remineralization, Biological Properties, Mechanical Properties

ABSTRACT

Introduction: Currently, bioceramic materials capable of promoting the remineralization of hard dental tissues are available on the market. Nanohydroxyapatite (nHA) is one of the most biocompatible and bioactive materials, and can be presented in different formulations (toothpastes, fissure sealants, pulp coating materials and composite resins). However, there is still no consensus in the literature regarding the proven efficacy of these materials. Thus, the aim of this work was to carry out a systematic review of the literature, aiming to evaluate the efficacy of the different nHA-containing bioceramic materials currently available on the market for enamel remineralization in incipient carious lesions.

Methodology: The aim was to answer the following question: "Is there sufficient scientific evidence to support the efficacy and justify the application of nHA-type bioceramic materials in dental rehabilitation?". The eligibility criteria for the elaboration of this review followed the PICO strategy: Participants – Incipient caries lesions in human permanent dentition; Intervention – Application of bioceramic restorative materials (nHA); Control – Comparison with other materials and/or products that are not bioceramic; Outcome – Remineralization of incipient caries lesions. The search was carried out in different databases: PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), with eligible articles being identified and selected by 2 independent reviewers, following the PRISMA guidelines. The qualitative evaluation of the quality of each study was carried out through the application of the Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) checklist for clinical trials, while in vitro studies were evaluated according to the Quality Assessment Tool For In Vitro Studies (QUIN). **Results:** A total of 12 articles were included, 9 of which were in vitro studies and 3 were randomized controlled trials. The follow-up period ranged from 7 days to 18 months and the effects of applying nHA-containing toothpastes or gels were compared with other products, including fluoride products. The various studies analyzed the recovery of the surface of incipient caries, through its remineralization, applying different experimental methodologies and different methods of reevaluation. nHA has been found to have several beneficial effects when used on toothpastes, including increased surface remineralization in early enamel lesions, inhibition of the development of carious lesions, and decreased demineralization. **Conclusions:** The evidence supporting the efficacy of nHA application in the remineralization of incipient carious lesions is still limited, so additional long-term studies with standardized protocols are needed to evaluate its long-term effect on human dentition.

Keywords: Hydroxyapatite, Tooth remineralization, Biological Properties, Mechanical Properties

ÍNDICE GERAL

| | |
|---|----|
| I. INTRODUÇÃO | 1 |
| II. DESENVOLVIMENTO..... | 7 |
| 1. Materiais e Métodos..... | 7 |
| 1.1. Protocolo e registo do estudo..... | 7 |
| 1.2. Critérios de eleição..... | 7 |
| 1.3. Fontes de informação e pesquisa..... | 8 |
| 1.4. Seleção dos estudos e processo de recolha de dados | 8 |
| 1.5. Avaliação qualitativa e risco de viés | 10 |
| 1.6. Síntese de dados | 10 |
| 2. Resultados..... | 11 |
| 2.1. Avaliação qualitativa dos estudos analisados | 11 |
| 2.2. Resultados dos estudos analisados | 14 |
| 3. Discussão | 27 |
| III. CONCLUSÃO | 31 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 33 |
| ANEXOS..... | 37 |
| Anexo A – Checklist CONSORT | 37 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|---|
| Figura 1: Representação gráfica do diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) | 9 |
|--|---|

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Pastas dentífricas comerciais à base de nano-hidroxiapatite atualmente disponíveis no mercado..... | 5 |
| Tabela 2: Utilização da estratégia PICO para definição dos elementos de pesquisa e formulação da questão de investigação..... | 7 |
| Tabela 3: Análise da metodologia dos estudos analisados e risco de viés associado com recurso à checklist QUIN (Quality Assessment Tool for In Vitro Studies)..... | 12 |
| Tabela 4: Análise da metodologia dos estudos analisados e risco de viés associado com recurso à checklist CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trial)..... | 13 |
| Tabela 5: Resultados dos estudos in vitro incluídos (Continua nas páginas seguintes). | 21 |
| Tabela 6 : Resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos | 26 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

| | |
|-----------------|---|
| ACP | Fosfato de cálcio |
| AmF | Fluoreto de Amina |
| BAG | Vidro bioativo |
| CaSP | Sacarose fosfato de cálcio |
| CCP-ACPF | Fosfopeptideo de caseína-fluoreto de fosfato de cálcio amorfo |
| CONSORT | <i>Consolidated Standards Of Reporting Trials</i> |
| CPOs | Índice de superfícies cariadas, perdidas ou obturadas |
| f-TCP | Fosfato tricálcico funcionalizado |
| GSE | Extrato de semente de uva |
| HA | Hidroxiapatite |
| ICDAS | <i>International Caries Detection Assessment System</i> |
| MEV | Microscopia eletrónica de varredura |
| NaF | Fluoreto de sódio |
| nm | Nanómetro |
| nHA | Nano-hidroxiapatite |
| PROSPERO | <i>The International Prospective Register of Systematic Reviews</i> |
| PRISMA | <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> |
| QUIN | <i>Quality Assessment Tool for In Vitro Studies</i> |
| SEM-EDX | Microscopia eletrónica de varredura e raios-X de energia dispersiva |
| SF | Fluoreto de estrôncio |
| SMH | Microdureza superficial basal |
| TCP | Fosfato tricálcico |
| WSL | <i>White spot lesions</i> (lesões de mancha branca) |

I. INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma patologia infecciosa, com uma etiologia multifatorial, que danifica a estrutura dentária, causando desconforto e prejudicando a função dentária (Anil et al., 2022).

A cárie dentária é a patologia oral mais comum, afetando pessoas de todas as idades. Causa desconforto, prejudica a função e degrada a qualidade de vida. Além disso, o elevado custo do tratamento das lesões de cárie dentária constitui um encargo económico tanto para os indivíduos como para os sistemas de saúde. Inúmeras variáveis têm sido implicadas na desmineralização do esmalte e da dentina, incluindo bactérias cariogénicas, alterações no pH salivar e carboidratos fermentáveis (Anil et al., 2022; O'Hagan-Wong et al., 2022).

O principal componente inorgânico encontrado no esmalte dentário é a hidroxiapatite (HA), que é um mineral composto por iões cálcio e fósforo. Os cristais de HA são altamente organizados para formar estruturas compactas que se estendem da junção do esmalte na dentina até à superfície externa do esmalte dentário (Gjorgievska et al., 2013). Esta estrutura tridimensional altamente organizada contribui para a capacidade do esmalte de resistir a forças, resistir a ataques microbianos e refletir a luz (O'Hagan-Wong et al., 2022).

Em condições normais, existe um equilíbrio dinâmico entre a HA presente na estrutura dentária e os fluidos orais. A desmineralização refere-se à perda líquida de iões cálcio e fósforo da estrutura dentária, enquanto a remineralização corresponde à adição de cálcio e fósforo de volta à estrutura do esmalte a partir de fluidos orais supersaturados (ou seja, à precipitação de fósforo de cálcio).

A nível molecular, a cárie caracteriza-se pela perda de mineral da rede de HA. Especificamente, o metabolismo de carboidratos realizado por bactérias orais causa uma redução inicial no pH como resultado da produção de ácido láctico. Quando o pH do ambiente oral é inferior a um valor crítico de 5,5 para o esmalte, os iões H^+ juntam-se aos iões cálcio e fósforo livres provocando a desmineralização, o que causa a dissolução do cristal de HA e resulta na perda de cálcio e fósforo da estrutura dentária (Pepla et al., 2014; O'Hagan-Wong et al., 2022).

As lesões de cárie de esmalte precoces, também conhecidas como lesões de mancha branca (do inglês *white spot lesions*; WSL), não são cavitadas e são capazes de sofrer remineralização. A aparência branca opaca destas lesões deve-se ao aumento da porosidade do esmalte desmineralizado que, por sua vez, resulta numa alteração no índice de refração. As WSL que são visíveis no esmalte quando a sua superfície está seca são tipicamente confinadas ao esmalte externo e são classificadas com o código 1 utilizando o *International Caries Detection Assessment System* (ICDAS). Embora estas lesões sejam teoricamente capazes de remineralizar, se não forem tratadas, podem evoluir para a dentina (código ICDAS 3 e mais além) e, nesse momento, torna-se necessária a restauração do dente (Pitts et al., 2013).

Para prevenir a cárie dentária foram desenvolvidos vários produtos à base de nanohidroxiapatite (nHA) sob a forma de dentífricos e soluções do tipo colutório ou elixir oral (Pushpalatha et al., 2023).

As propriedades ideais de um dentífrico incluem o efeito abrasivo mínimo, não irritante, não tóxico, sem coloração, a capacidade de proteção contra cáries e formação de biofilme, sendo rentável e prontamente disponível. Têm sido realizados alguns estudos para testar a eficácia da HA especialmente na remineralização do esmalte e da dentina, no controlo do biofilme, na redução da sensibilidade da dentina e no branqueamento dentário (Pepla et al., 2014; Schlagenhauf et al., 2019; Amaechi et al., 2019; Grocholewicz et al., 2020; Chen et al., 2021)

A primeira pasta dentífrica contendo nHA foi introduzida no mercado japonês em 1993. Desde então, foram efetuados numerosos estudos *in vitro* e ensaios clínicos para examinar o papel da nHA na prevenção de cáries e na promoção da remineralização do esmalte (Pepla et al., 2014).

A nHA, um material sintético biocompatível semelhante aos cristais naturais encontrados nos dentes humanos, acelera o processo de remineralização, especialmente em ambientes ácidos, fornecendo um excedente de iões de cálcio e fosfato nas áreas desmineralizadas (Anil et al., 2022). Para além disso, a nHA apresenta propriedades como o aumento da energia de superfície e uma forte adesão às superfícies de esmalte. Estas características podem melhorar o brilho dos dentes, promovendo o selamento de espaços e impedindo o crescimento bacteriano. Para além disso, a nHA pode fornecer uma fonte adicional de cálcio para a cavidade oral, ajudando a reduzir a desmineralização do esmalte e

umentando o potencial de remineralização. Este processo promove um estado de supersaturação mineral do esmalte, reduzindo a desmineralização e melhorando a sua saúde geral (Pushpalata et al., 2023).

A nHA é uma cerâmica estável, não tóxica e biocompatível: a sua formulação química é $(Ca)_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. A HAP é o principal componente mineral do esmalte dentário e da dentina. Devido a esses benefícios, a HAP é amplamente utilizada na Medicina Dentária para aplicações como remineralização dentária, redução da sensibilidade dentária, controlo de biofilme oral e branqueamento dentário (Chen et al., 2021). Além disso, a nHA mostrou resultados promissores para o tratamento da hipomineralização do incisivo-molar e remineralização da cárie dentária precoce (Anil et al., 2022; Pushpalatha et al., 2023).

O tamanho das partículas de nHA varia de 20 a 100 nanómetros (nm), com uma morfologia em forma de haste semelhante à do esmalte natural (Pepla et al., 2014). A nHA têm uma elevada afinidade para se ligar às substâncias devido ao aumento da área de superfície, o que pode melhorar a remineralização e reduzir a sensibilidade, uma vez que a nHA com um tamanho de 20–50 nm corresponde aos defeitos nanométricos que são encontrados devido à erosão ácida na superfície do esmalte (Chen et al., 2021).

A utilização de nHA reduz a suscetibilidade à cárie, inibindo o seu desenvolvimento e promovendo a acumulação de minerais na camada exterior das lesões cariosas. Isto cria uma camada altamente mineralizada que impede que os iões minerais entrem nas regiões mais profundas da lesão. A base para a aplicação de nHA reside no equilíbrio entre a desmineralização e a remineralização, influenciado pela saturação salivar de minerais de apatite. O aumento dos níveis salivares de cálcio e fosfato parece promover a remineralização e inibir a desmineralização (Anil et al., 2022).

Normalmente, uma pasta dentífrica deve conter vários componentes principais: (1) aglutinantes, utilizados para manter as fases sólida e líquida juntas, evitando que a pasta de dentes seque e conferindo viscosidade adequada; (2) agentes anticariosos; agentes antiplaca, utilizados para remover a placa; (3) agentes abrasivos com o papel de remover mecanicamente manchas da superfície dos dentes; (4) agentes espumantes (tensioativos), com a sua capacidade de reduzir a tensão superficial facilitando o contacto entre os dentes e o conteúdo da pasta de dentes favorecendo a dissolução da placa bacteriana dentária; (5) agentes branqueadores capazes de aumentar a luminosidade dos dentes por abrasão;

(6) adoçantes para conferir um sabor agradável à pasta; e, claro, (7) água como solvente (Florea et al., 2023).

Existem, atualmente, muitas pastas dentífricas disponíveis no mercado que alegam prevenir cáries dentárias, doenças gengivais e sensibilidade dentária e promover o branqueamento dentário e a remineralização de tecidos duros dentários, como a dentina e o esmalte. As propriedades anti-cárie destes tipos de pasta de dentes baseiam-se principalmente em compostos como nitratos de potássio, triclosan, cloreto de estanho, sal de zinco e compostos de flúor como fluoreto de sódio, monofluorofosfato de sódio e fluoreto de estanho. Nos últimos anos, as pastas dentífricas à base de HA têm atraído maior interesse no mercado e dos fabricantes devido à sua biocompatibilidade com tecidos duros dentários e capacidade de substituição/remineralização dos mesmos (Zafar et al., 2020; Chen et al., 2021).

A Tabela 1 resume os principais componentes das pastas dentífricas à base de nHA disponíveis no mercado na atualidade. No entanto, estes produtos ainda não estão tão facilmente disponíveis, como outros produtos destinados à higiene oral, devido aos seus custos mais elevados e aos estudos clínicos limitados disponíveis.

O objetivo deste trabalho de revisão sistemática da literatura é avaliar a eficácia dos diferentes materiais biocerâmicos contendo nHA atualmente disponíveis no mercado visando a remineralização do esmalte em lesões cariosas incipientes. Para isso, serão reunidas informações relacionadas com as propriedades físicas, químicas e biológicas da nano-hidroxiapatite descritas nos estudos desenvolvidos até ao presente.

Tabela 1:

Pastas dentífricas comerciais à base de nano-hidroxiapatite atualmente disponíveis no mercado (Adaptado de Chen et al., 2021).

| Nome Comercial | Ingredientes | Empresa (País) |
|--|--|----------------------------------|
| APAGARD® PREMIO | Água, fosfato dicálcico, glicerina, xilitol, hidroxiapatite (nano), sílica, Peg-8, laurilsulfato de sódio, goma de celulose, aroma, silicato de sódio, fosfato de trimagnésio, proteína de conquiolina hidrolisada, sacarina sódica, ácido glicirretínico, cloreto de cetilpiridínio, laurildietilenodiaminoglicina Hcl | Sangi (Alemanha) |
| Ela Mint Toothpaste Travel Size Ela Mint Toothpaste | Água, glicerina vegetal, sílica hidratada, sorbitol em pó, sílica, hidroxiapatite (nano), benzoato de sódio, lauroil sarcosinato de sódio, menta piperita essencial (hortelã-pimenta), óleo de <i>Mentha viridis</i> (spearmint), óleo de <i>Illicium verum</i> (estrela de anis), óleo de <i>Gaultheria procumbens</i> (wintergreen), xilitol, goma xantana, extrato em pó de <i>Stevia rebaudiana</i> , metilsulfonilmetano, sumo da folha de <i>Aloe barbadensis</i> (aloe vera), bicarbonato de sódio, extrato de folha de <i>Camellia sinensis</i> (chá verde), extrato de fruta de <i>Cucumis sativus</i> (curcuma), extrato de fruta de <i>Persea gratissima</i> (abacate), extrato de fruta de <i>Mangifera indica</i> (manga), mentol, sementes de <i>Elettaria cardamomum miniscula</i> (cardamomo), cloreto de potássio | Boka (Estados Unidos da América) |
| APAGARD® RIN-SU | Água, glicerina, xilitol, hidroxiapatite, goma xantana, álcool, estearato de poliglicerilo-5, laurildietilenodiaminoglicina HCL, aroma, cloreto de cetilpiridínio | Sangi (Alemanha) |
| APADENT® TOTAL CARE | Aqua, dicalcium phosphate, glycerin, hydroxyapatite (nano), silica, peg-8, sodium lauryl sulphate, cellulose gum, aroma, trimagnesium phosphate, pvp, butylene glycol sodium, alcoholic acrylic, sodium sodium, sodium, sodium, sodium, sodylacride, sodylene, sodylacride, sodylacride, sodyl. pyridoxine HCL, lauryl diethylenediaminoglycine HCL, <i>Camellia sinensis</i> leaf extract, <i>Chamomilla recutilla</i> (Matricaria) extract, <i>Salvia officinalis</i> (Sage) leaf extract | Sangi (Alemanha) |
| Toothpaste PrevDent® nHAp™ | Água, sílica hidratada, sorbitol, glicerina, xilitol, nitrato de potássio, nano-hidroxiapatita, silicato de alumínio e magnésio, óleo de menta piperita, sarcosinato de lauroil de sódio, goma xantana, fenoxietanol, cloreto de potássio, sulfato de sódio, sacarina de sódio, CI 77891 | Irlanda |
| Biorepair® | Sorbitol, Água, Sílica, PEG32, Glicerina, Aroma, Hidroxiapatite de zinco, Sarcosinato de Na-Miristoil, Goma de celulose, Ácido cítrico, Na-benzoato, Benzilálcool, Na-metil cocoil taurato, óleo de Menta pepita, Na-sacarina, K-sorbato, Sumo de <i>Fragaria vesca</i> , Anethole, Fenoxietanol, Mentol | Coswell (Itália) |
| X-PUR Remin® | 10% Nano Hidroxiapatite 10% Xilitol, Água, macrogol 400, zeólita, polivinilpirrolidona, ácido glicirretínico, cloreto de cetilpiridínio, glicerina, anidrido silícico xilitol, óleo de ricino, lauroyl glutamato de sódio, carragenano, etanol, carboximetilcelulose sódica, dióxido de titânio, aroma | Revelox (Canada) |
| Biorepair® Advanced Active Shield Anti-Cavities | Água, hidroxiapatite de zinco, sílica hidratada, sorbitol, glicerina, xilitol, sílica, aroma, goma de celulose, pca de zinco, sarcosinato de miristoil de sódio, taurato de sódio metil cocoilo, pirofosfato tetrapotássico, sacarina sódica, citrato de zinco, ácido cítrico, copolímero acrilóildimetiltaurato de amônio/VP, álcool benzílico, fenoxietanol, benzoato de sódio, limoneno | Coswell (Itália) |

Tabela 1:

Pastas dentífricas comerciais à base de nano-hidroxiapatite atualmente disponíveis no mercado (Adaptado de Chen et al., 2021) (Continuação).

| Nome Comercial | Ingredientes | Empresa (País) |
|------------------------------------|---|---------------------------------------|
| GUM SensiVital+ toothpaste | Glicerina, água, sílica hidratada, isomalte, nitratos de potássio, hidroxiapatite, copolímero PVM/MA, laurilglucosídeo, óleo de ricino hidrogenado PEG-40, monofluorofosfato de sódio, aroma, goma de celulose, hidróxido de sódio, sacarina sódica, cocamidopropil betaína, hesperidina, sucralose, cloreto de sódio, cloreto de cetilpiridínio, benzoato de sódio, CI 42090 | Sunstar (Alemanha) |
| Kinder Karex™ toothpaste | Água, hidrolisado de amido hidrogenado, sílica hidratada, hidroxiapatita, xilitol, sílica, goma de celulose, aroma, 1,2-hexanediol, caprililglicol, taurato de metil cocoilo de sódio, sulfato de sódio, glicinato de cocoilo de sódio, limoneno | Karex (Alemanha) |
| NanoXIM •CarePaste | (Ingrediente sintético de suspensão à base de água nano-HA concebido para ser facilmente incorporado em produtos de higiene oral.) hidroxiapatite (nano), cloreto de potássio, conteúdo microbiano, metais pesados | Fluidinova (Portugal) |
| VITIS® whitening toothpaste | Água, glicerina, sorbitol, sílica, PVP, laurilsulfato de sódio, dióxido de titânio, monofluorofosfato de sódio, trifosfato pentassódico, perlite, hexametáfosfato de sódio, goma xantana, xilitol, pirofosfato tetrapotássico, hidroxilapatite (nano), acetal de glicerina mentona, sacarina sódica, cloreto de potássio, metilparabeno de sódio, acessulfame de potássio, aroma | Dentaid (Espanha) |
| INNOVA | Água, sílica hidratada, hidrolisado de amido hidrogenado, glicerina, PEG-8, hidroxiapatita, goma de celulose, aroma, monofluorofosfato de sódio, cocamidopropil betaína, lauroyl sarcosinato de sódio, xilitol, propilenoglicol, extrato de folha de <i>Stevia rebaudiana</i> , anetol, ácido cítrico, eucaliptol, o-cymen-5-ol, acetato de tocoferol, CI 77891, timol, lactato de cálcio, extrato de semente de <i>Vitis vinifera</i> , EDTA dissódico, extrato fermentado de <i>Aspergillus</i> /ácido tânico, glicose, inositol, benzoato de sódio, sorbato de potássio, limoneno Teor de flúor—0,15% (1500 ppm) | Inoxpa (Rússia) |
| MEGASONEX | Sorbitol, glicerina, hidroxiapatite (nano), água (aqua), sílica, xilitol, pirofosfato tetrassódico, taurato de metilo e metilo de sódio, mica, dióxido de titânio, carboximetilcelulose sódica, ácido cítrico, sacarina sódica, aroma | Goldspire (Estados Unidos da América) |
| WhiteWashLaboratories | Glicerina, água, carbonato de cálcio, xilitol, hidroxiapatite, nitrato de potássio, sílica hidratada, pirofosfato tetrassódico, caulino, bicarbonato de sódio, trifosfato pentassódico, pvp, monofluorofosfato de sódio, cocamidopropil betaína, cloreto de potássio, goma xantana, esteviósido, óleo de <i>Mentha piperita</i> , bromelaína, l-mentol, papaína, peróxido de ureia, óleo de folha de <i>Eucalyptus globulus</i> , limoneno | WhiteWash (Reino Unido) |

II. DESENVOLVIMENTO

1. Materiais e Métodos

1.1. Protocolo e registo do estudo

O protocolo relativo à metodologia de investigação desta revisão sistemática encontra-se registado na plataforma PROSPERO (*The International Prospective Register of Systematic Reviews*), a aguardar decisão de aceitação sob o código 556864 (PROSPERO *acknowledgement of receipt*), e foi de encontro às guidelines PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Shamseer et al., 2015).

1.2. Critérios de eleição

Com este trabalho pretende-se responder à seguinte questão: “Existe evidência científica suficiente na atualidade que fundamente a eficácia e justifique a aplicação de materiais biocerâmicos do tipo nHA na reabilitação dentária, visando a remineralização de lesões cáries incipientes?”.

Para a formulação desta questão foram considerados os critérios PICO (População; Intervenção, Comparação e *Outcome*) que podem ser consultados na Tabela 2.

Para a seleção dos artigos foram aplicados critérios de inclusão e exclusão.

Tabela 2:

Utilização da estratégia PICO para definição dos elementos de pesquisa e formulação da questão de investigação

| CRITÉRIO | DESCRIÇÃO |
|--------------------|---|
| População (P) | Lesões de cárie incipiente em dentição permanente humana |
| Intervenção (I) | Aplicação de materiais restauradores biocerâmicos do tipo nHA |
| Comparação (C) | Resultados obtidos após a aplicação de outros materiais e/ou produtos que não sejam nHA |
| <i>Outcome</i> (O) | Remineralização de lesões de cárie incipiente |

Como critérios de inclusão enumeram-se os seguintes: (1) Estudos de tipologia *in vitro*, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospetivos e retrospectivos; (2) Realização de *follow up* com indicação do método de reavaliação aplicado; (3) Descrição clara da eficácia da intervenção realizada. Foi ainda estabelecido um limite temporal para os artigos pesquisados, tendo sido apenas analisados os estudos publicados entre 2013 e 2024.

Os critérios de exclusão corresponderam aos seguintes: (1) Estudos realizados em dentição animal ou em dentição humana decídua; (2) Estudos realizados em lesões cariosas mais avançadas; (3) Estudos sem grupo controlo e (4) Estudos nos quais os materiais biocerâmicos foram aplicados com outros fins que não a remineralização da estrutura do esmalte.

1.3. Fontes de informação e pesquisa

Para a elaboração desta revisão sistemática foi realizada uma pesquisa bibliográfica, nas bases de dados *online* de artigos científicos *PubMed*, *ScienceDirect* e *Cochrane* e foram considerados artigos publicados desde 2013 até 1 de Março de 2024.

A estratégia de pesquisa nas várias plataformas passou pela utilização da combinação dos seguintes MeSH terms: (“Bioceramic materials” OR “Hydroxyapatite”) AND (“Mechanical properties” OR “Physical properties”) AND (“Biological properties”) AND (“Chemical properties”) AND (“Tooth remineralization”).

1.4. Seleção dos estudos e processo de recolha de dados

Inicialmente, obteve-se um total de 357 artigos das várias bases de dados. Destes resultados, 189 artigos estavam duplicados tendo então sido excluídos. Nos 168 artigos restantes realizou-se uma triagem inicial somente pela leitura do título e resumo, o que levou à exclusão de 61 artigos por não estarem de acordo com o objetivo primário estabelecido para o trabalho.

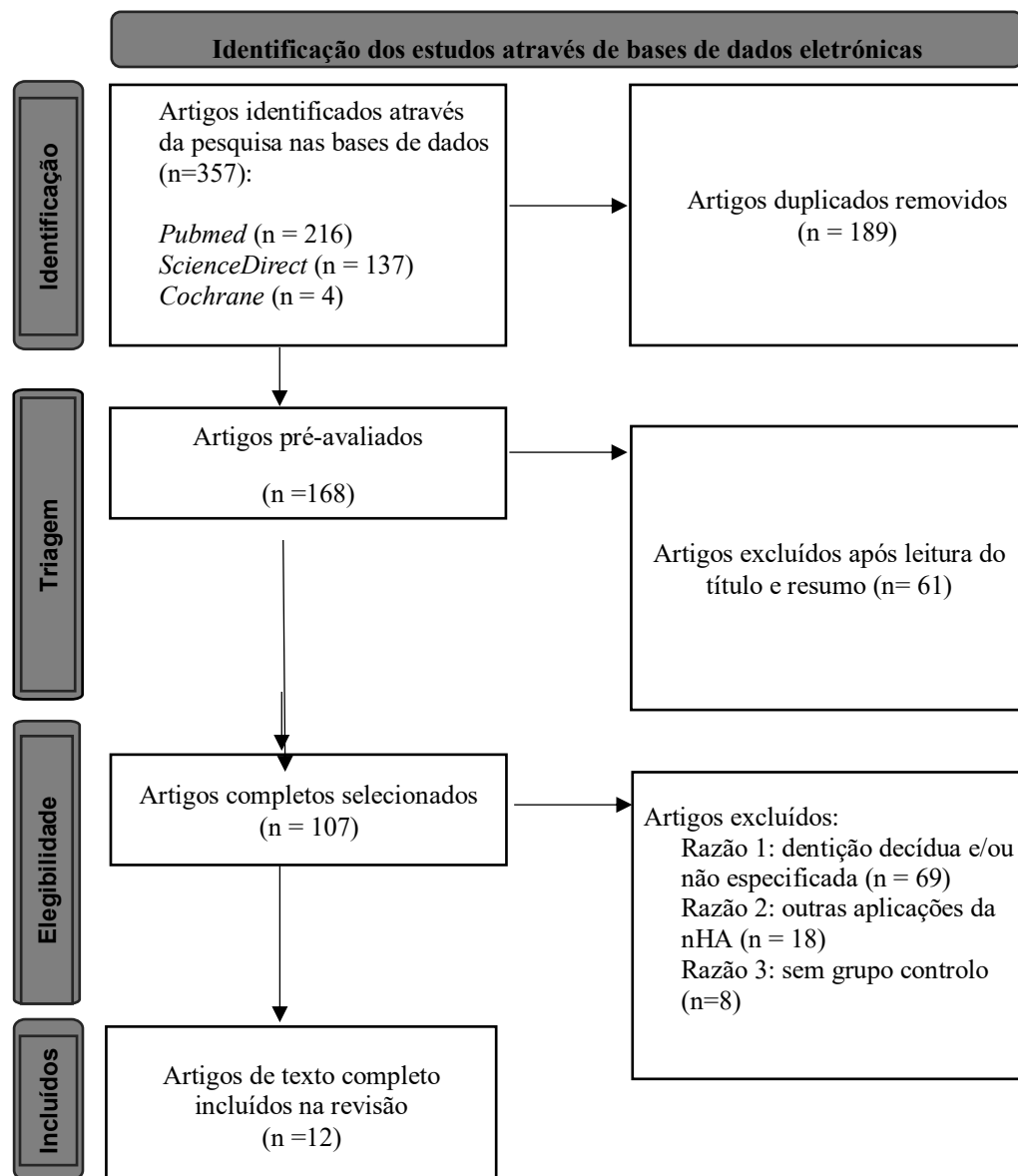
Para leitura integral, restaram um total de 107, dos quais 90 artigos foram eliminados por se tratar de estudos em dentição decídua ou não especificada (n=69), não apresentarem grupo controlo (n=18) ou apresentarem outras aplicações da nHA que não aquela visada

neste estudo (n=8). O processo de triagem encontra-se definido no diagrama PRISMA que pode ser consultado na Figura 1.

Uma pesquisa adicional foi realizada na base de dados do *Google Scholar* visando obter registos adicionais para o Desenvolvimento do tema.

Figura 1:

Representação gráfica do diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)



1.5. Avaliação qualitativa e risco de viés

O risco de viés e a avaliação da qualidade foram realizados para cada estudo *in vitro* utilizando o *Quality Assessment Tool for In Vitro Studies* (The QUIN) (Sheth et al., 2022). Esta ferramenta consiste em 12 critérios com pontuações para cada domínio (adequadamente especificado=2 pontos; inadequadamente especificado=1 ponto; não especificado=0 pontos; não aplicável = critérios excluídos). A pontuação final de cada estudo foi obtida utilizando a fórmula: Pontuação total x 100/2 x número de critérios aplicáveis, um valor que permite a classificação dos estudos: >70%=baixo risco de viés, 50% a 70%=médio risco de e <50%=alto risco de viés.

A avaliação qualitativa dos estudos selecionados como ensaios clínicos randomizados foi realizada recorrendo à *checklist* CONSORT (*Consolidated Standards Of Reporting Trials*) (Equator Network). A *checklist* CONSORT é composta por 37 critérios (Anexo A), resultando numa classificação de baixa, média ou alta qualidade – artigos de alta qualidade apresentam 18 ou mais critérios da lista, artigos de qualidade média abrangem entre 14 e 17 critérios, artigos de baixa qualidade incluem menos de 14 critérios.

1.6. Síntese de dados

Foi realizada análise bibliométrica registando para cada autor (e respetivo ano de publicação) os objetivos, metodologia e materiais aplicados, bem como os principais resultados dos estudos analisados.

2. Resultados

2.1. Avaliação qualitativa dos estudos analisados

A avaliação detalhada da qualidade metodológica dos estudos *in vitro* é apresentada na Tabela 3.

Os nove estudos apresentaram risco médio de viés. Todos os 9 estudos *in vitro* analisados apresentaram objetivos claramente declarados, que devem então ser seguidos ao longo de todo o processo (critério 1), bem como os detalhes do grupo de comparação (controle positivo, controle negativo ou padrão) (critério 4). A maioria dos estudos foi adequadamente específica sobre os detalhes relativos à população predefinida a partir da qual a amostra foi selecionada (critério 3), explicação detalhada da metodologia (critério 5), método de medição do resultado (critério 8), detalhes sobre a análise estatística (critério 11) e o resultado deve ser baseado em metas e/ou objetivos predefinidos (critério 12). A maioria dos ensaios não apresentou uma explicação detalhada do cálculo do tamanho da amostra (critério 2) nem sobre o método de randomização (critério 7). Nenhum dos estudos explicou ou apresentou informações sobre o número de operadores nem detalhes sobre treinamento e calibração do(s) operador(es) (critério 6), número de avaliadores de resultados e detalhes sobre treinamento e calibração do(s) avaliador(es) (critério 9) ou cegamento do(s) operador(es), avaliador(es) de resultados e estatístico (critério 10).

A avaliação detalhada da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados, pela *checklist* CONSORT, é apresentada na Tabela 4. Assim, como resultado da pesquisa, verificou-se que Paszynska et al. (2023) e Alhamed et al. (2020) são de alta qualidade e Badiie et al. (2019) é de média qualidade. Todos os 3 estudos apresentavam resumo estruturado da concepção, métodos, resultados e conclusões do ensaio, critérios de elegibilidade dos participantes, forma como foi determinada a dimensão da amostra, métodos estatísticos utilizados para comparar grupos para resultados primários e secundários, quadro com as características demográficas e clínicas de base de cada grupo, limitações do ensaio, interpretação coerente com os resultados e fontes de financiamento.

Tabela 3:

Análise da metodologia dos estudos analisados e risco de viés associado com recurso à checklist QUIN (Quality Assessment Tool for In Vitro Studies)

| Estudo | Gore et al. (2022) | Vitiello et al. (2022) | Juntavee et al. (2021) | Kasemkhur et al. (2021) | Joshi et al. (2019) | Manchery et al. (2019) | Thimmaiah et al. (2019) | Ebadifar et al. (2017) | Vyavhare et al. (2015) |
|--|--------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Critério | | | | | | | | | |
| Metas/objetivos claramente definidos | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Explicação detalhada do cálculo do tamanho da amostra | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Explicação detalhada da técnica de amostragem | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Detalhes do grupo de comparação | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Explicação detalhada da metodologia | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Detalhes do operador | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Randomização | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Método de medição do resultado | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Detalhes do avaliador de resultados | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blinding | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Análise estatística | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Apresentação dos resultados | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Risco de Viés * | Médio | Médio | Médio | Médio | Médio | Médio | Médio | Médio | Médio |

* pontuação: adequadamente especificada=2; inadequadamente especificado=1; Não especificado (NS)= 0; Não aplicável (NA).

Pontuação Final: Pontuação total×100/ 2×número de critérios aplicáveis. >70%=baixo risco de viés; 50%-70%=risco médio de viés e <50%=alto risco de viés

Tabela 4:

Análise da metodologia dos estudos analisados e risco de viés associado com recurso à checklist CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trial). As células assinaladas com um asterisco "" representam o cumprimento do estudo relativamente ao parâmetro.*

| Estudo | Critério | 1a | 1b | 2a | 2b | 3a | 3b | 4a | 4b | 5 | 6a | 6b | 7a | 7b | 8a | 8b | 9 | 10 | 11a | 11b | 12a | 12b | 13a | 13b |
|--------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Paszynska et al. (2023) | | * | * | | | * | | * | | | * | | * | | | | | | * | | * | * | * | * |
| Alhamed et al. (2020) | | | * | * | | * | | * | * | * | | | * | | * | | * | | * | * | * | * | * | * |
| Badiee et al. (2019) | | * | * | * | | | | * | * | | | | * | | * | | | | * | | * | | | |

| Estudo | Critério | 14a | 14b | 15 | 16 | 17a | 17b | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | Total |
|--------------------------------|-----------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| Paszynska et al. (2023) | | | | * | | * | | * | | * | * | * | * | | * | 19 |
| Alhamed et al. (2020) | | | | * | | | | * | | * | * | * | | | * | 20 |
| Badiee et al. (2019) | | | | * | | | | * | | * | | * | * | | * | 15 |

2.2. Resultados dos estudos analisados

Para a realização desta revisão sistemática, após a aplicação dos critérios de inclusão, 12 estudos foram selecionados. As características gerais dos estudos analisados estão sumariadas nas Tabelas 5 e 6.

Dos 12 estudos selecionados, 9 são estudos *in vitro* e os restantes 3 são ensaios clínicos randomizados. O tamanho amostral variou entre 26 (Vyavhare et al., 2015) e 194 (Pasynska et al., 2023). O período de *follow-up* variou entre 7 dias (Manchery et al., 2019; Kasemkhun et al., 2021; Vitiello et al., 2022) até 18 meses (Pasynska et al., 2023).

Os vários estudos geraram lesões de cárie artificial precoce por meios químicos em espécimes de esmalte antes do tratamento para imitar cáries de esmalte incipientes (Vyavhare et al., 2015; Ebadifar et al., 2017; Manchery et al., 2019; Thimmaiah et al., 2019; Joshi et al., 2019; Badiee et al., 2019; Alhamed et al., 2020; Juntavee et al., 2021; Kasemkhun et al., 2021; Gore et al., 2022; Vitiello et al., 2022; Pasynska et al., 2023).

Essas lesões de cárie foram então tratadas com uma variedade de tratamentos, incluindo formulações de nHA. O formato dos produtos contendo nHA incluiu dentífricos (Vyavhare et al., 2015; Ebadifar et al., 2017; Manchery et al., 2019; Thimmaiah et al., 2019; Joshi et al., 2019; Badiee et al., 2019; Juntavee et al., 2021; Kasemkhun et al., 2021; Gore et al., 2022; Pasynska et al., 2023) e géis (Alhamed et al., 2020; Vitiello et al., 2022).

Sete estudos empregaram a microdureza para avaliar o efeito de nHA na remineralização. Destes estudos, quatro deles analisaram a microdureza pelo testador Vickers (Ebadifar et al., 2017; Joshi et al., 2019; Kasemkhun et al., 2021; Gore et al., 2022) enquanto os restantes três utilizaram a microscopia eletrônica de varredura (Vyavhare et al., 2015; Thimmaiah et al., 2019; Vitiello et al., 2022). Dois estudos analisaram a relação Ca/P (Thimmaiah et al., 2019; Vitiello et al., 2022) e outros dois analisaram as superfícies através do DIAGNOdent (Badiee et al., 2019; Alhamed et al., 2020).

Vyavhare et al. (2015) pretendeu avaliar se a nHA e o CPP-ACP podem ser usados como uma alternativa ao flúor para a remineralização de lesões cariosas precoces. As lesões de cárie artificial iniciais foram preparadas em esmalte com solução de desmineralização. Os materiais de tratamento utilizados como agentes remineralizantes foram nHA (10%), CPP-ACP (10%), NaF (1000 ppm) e água desionizada (controlo negativo). As medições de microdureza superficial (SMH) foram realizadas antes/após a desmineralização e após 3, 6, 9 e 12 dias de ciclagem de pH e a percentagem de recuperação da microdureza

superficial (%SMHR) foi calculada, sendo que os espécimes foram examinados por microscópio eletrônico de varredura. Verificaram que a percentagem de recuperação da microdureza superficial da nHA e do flúor foi significativamente maior do que a CPP-ACP e o controlo negativo. Não houve diferença significativa de %SMHR entre nHA e flúor em diferentes períodos no ciclo de pH. A análise do microscópio eletrônico de varredura revelou que partículas de nHA foram depositadas na superfície do esmalte desmineralizado, formando uma nova camada superficial. Os autores concluíram que a nHA e o flúor tinham potencial para remineralizar as lesões iniciais do esmalte. Já o CPP-ACP pode ser usado como um complemento eficaz à terapia com flúor, mas não pode ser usado como uma alternativa ao flúor.

Também Ebadifar et al. (2017) pretenderam avaliar o efeito da nHA nas lesões cariosas. Neste estudo *in vitro*, o nHA foi preparado usando a técnica sol-gel e adicionado ao dentífrico com concentração de 7%. Um total de 80 dentes hígidos extraídos foram recolhidos e as coroas foram polidas. Os espécimes foram codificados aleatoriamente de 1 a 80. Os números 1 a 40 foram atribuídos ao grupo A e os números 41 a 80 ao grupo B. A microdureza foi medida usando o testador de microdureza HVS-1000 Vickers. Os espécimes foram desmineralizados com ácido fosfórico a 37% por 3 minutos para criar lesões artificiais de cárie e, em seguida, foram enxaguados com água, pulverizados ao ar por 3 minutos e secos, tendo sido a microdureza medida novamente. Em seguida, os espécimes foram escovados por 15 dias, duas vezes ao dia, por 15 segundos. Após 15 dias, a microdureza foi novamente medida. A pasta de dentes A continha nHA e flúor e a pasta de dentes B continha apenas flúor. Verificaram que a microdureza dos espécimes diminuiu significativamente após a exposição ao ácido ($P < 0,01$), mas aumentou novamente em ambos os grupos após a exposição às pastas de dentes. O aumento da microdureza foi significativamente maior no grupo A ($P < 0,01$), pelo que a pasta de dentes com nHA foi mais eficaz do que a sem nHA para fins de remineralização.

O objetivo do estudo de Joshi et al. (2019) foi avaliar o potencial de remineralização de quatro agentes disponíveis comercialmente para restaurar o esmalte mais próximo dos seus níveis de microdureza anteriores. Utilizaram sessenta pré-molares permanentes intactos que foram divididos aleatoriamente em seis grupos: Quatro grupos de teste - (1) vidro bioativo (BAG), Novamin (SHY-NM, Group Pharmaceuticals Limited, India), (2) nano-hidroxiapatite (nHA) (Acclaim, Group Pharmaceuticals Limited, India), (3) fosfato tricálcico funcionalizado (f-TCP) (Clinpro Tooth Crème, 3M ESPE Dental Products,

Canadá) e (4) extrato de semente de uva (GSE); um controlo positivo - (5) flúor (1000 ppm) contendo dentífrico (Colgate Calci-Lock, Colgate-Palmolive Limited, India); e um controlo negativo - (6) água destilada. As amostras foram inicialmente avaliadas quanto à microdureza superficial basal (SMH); posteriormente, essas amostras foram colocadas na solução desmineralizante por 48 horas numa incubadora a 37°C e, após a desmineralização, o SMH foi medido novamente. Em seguida, as amostras foram submetidas à ciclagem de pH por 21 dias consecutivos e o SMH foi registado. Observou-se que o BAG Novamin apresentou recuperação de SMH em 96,75%, seguido por f-TCP em 95,83%, nHA em 90,88% e GSE em 48,71%, observando-se diferenças estatisticamente significativas entre os três primeiros grupos e os restantes grupos após o estágio de remineralização. Os autores concluíram, assim, que BAG Novamin, f-TCP e nHA resultaram numa remineralização considerável.

O estudo de Badiee et al. (2019) pretendeu avaliar e comparar os efeitos clínicos de um dentífrico iraniano contendo nHA com um outro composto por flúor, em lesões precoces do esmalte. Para este estudo de ensaio clínico randomizado, foram recrutados 50 pacientes que receberam tratamento ortodôntico fixo. Foram obtidas três fotografias, incluindo as incidências frontal, lateral direita e esquerda. Além disso, superfícies com WSLs foram registadas usando DIAGNOdent (KaVo, Alemanha). O Índice de placa de cada paciente foi determinado com agentes reveladores. Na primeira visita, cada paciente foi solicitado a selecionar aleatoriamente um tipo de pasta de dentes (contendo nHA *versus* flúor, denominado A ou B) e foram dadas instruções sobre como escovar os dentes (25 pacientes em cada grupo). O exame foi feito em intervalos de 1, 3 e 6 meses. Por fim, as fotografias foram analisadas pelo *software* Digimizer (V5) e a extensão da lesão foi registada em pixels. De acordo com os dados obtidos, a extensão da lesão apresentou uma diminuição significativa ($P < 0,001$). No início do estudo, a diferença entre os dois grupos em relação à extensão da lesão foi de 268 pixels, tendo diminuído para 89 pixels após 6 meses. Os resultados do DIAGNOdent mostraram que, no início do estudo, a diferença de fluorescência foi de 0,3, tendo atingido o número de 0,8 após 6 meses, indicando o desempenho superior da pasta de dentes com nHA. Os autores concluíram que a pasta de dentes com nHA teve um desempenho melhor do que aquela que continha flúor em termos de quantidade de remineralização e diminuição da extensão da lesão.

No estudo *in vitro* de Manchery et al. (2019) foram utilizados pré-molares hígidos extraídos que foram colocados em solução desmineralizante para produzir lesões cariosas

artificiais profundas. Os dentes foram então seccionados longitudinalmente e divididos em três grupos (n=16 em cada grupo): Grupo A (nano-hidroxiapatite), Grupo B (NovaMin, Group Pharmaceuticals Limited, India) e Grupo C (flúor). Os cortes foram então submetidos à ciclagem de pH por 7 dias. A profundidade das lesões antes e após o tratamento com os dentífricos selecionados foi analisada por microscopia de luz polarizada e as alterações na profundidade média da lesão foram analisadas estatisticamente. Verificou-se que a profundidade da lesão diminuiu significativamente em 10,56% no Grupo A, 6,73% no Grupo B e 9,58% no Grupo C (teste t pareado, $P < 0,001$). Quando as comparações foram feitas entre os grupos, não foi encontrada significância estatística entre os Grupos A, B e C (teste ANOVA, $P > 0,05$). Os autores concluíram assim que todos os três dentífricos eram considerados eficazes na remineralização de lesões cáries artificiais, sendo que a nHA produziu resultados significativamente melhores em comparação com os dentífricos contendo flúor e NovaMin, instigando a sua utilização no tratamento de lesões cáries precoces.

Thimmaiah et al. (2019) pretenderam avaliar quantitativamente o potencial de remineralização de fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo-fluoreto (CPP-ACPF), fosfato tricálcico (TCP) e nano-hidroxiapatite (nHA) usando microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise de raios-X por dispersão de energia (EDX). Para tal 40 espécimes de esmalte foram preparados e imersos em solução desmineralizante a um pH de 4,4 por 96 horas a 37°C, para induzir lesões artificiais de cárie. A remineralização foi realizada por um período de 30 dias usando CPP-ACPF, TCP, nHA. Estes foram avaliados quanto ao teor de cálcio e fósforo através de MEV-EDX. A percentagem em massa de Ca/P após a remineralização foi significativamente maior com CPP-ACP-F e TCP-F seguidos de nHA.

O estudo de Alhamed et al. (2020) teve como objetivo avaliar e comparar a eficácia de três diferentes agentes remineralizantes (pasta de fosfato tricálcico, verniz de flúor e gel de nano-hidroxiapatite) usando o dispositivo DIAGNOdent (KaVo, Alemanha). Este estudo clínico foi realizado em 90 lesões cáries iniciais detetadas pelos critérios diagnósticos de cárie ICDAS e, em seguida, obter o registo inicial pelo dispositivo DIAGNOdent. As lesões cáries iniciais selecionadas foram classificadas aleatoriamente em três grupos de acordo com as modalidades de tratamento (30 lesões em cada grupo) tendo por base os agentes remineralizantes a aplicar: grupo A (TCP), grupo B (verniz fluoretado) e grupo C (gel de nano-hidroxiapatite). Os agentes

remineralizantes foram aplicados por quatro minutos uma vez por semana durante quatro semanas. Na quinta semana, as pontuações DIAGNOdent de lesões cáries iniciais foram registados para avaliar o efeito dos agentes remineralizantes. Verificou-se que houve diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos no seguimento ($P=0,001$). Dentro de cada grupo, houve uma diferença significativa entre as pontuações basais e de acompanhamento ($P<0,001$ para os três grupos). As comparações múltiplas entre os dois grupos mostraram uma diferença estatisticamente significativa nos registos de acompanhamento entre nHA *versus* TCP e verniz fluoretado na cárie de fossas e fissuras ($P=0,039$ e $P=0,007$, respetivamente). O produto nHA foi o que apresentou os melhores resultados.

O estudo de Juntavee et al. (2021) comparou o potencial de remineralização do dentífrico nHA (NHT), do dentífrico funcionalizado de fosfato tricálcico (TCPT) e do dentífrico fluoretado (FT) em lesões cáries. Foram preparados sessenta pré-molares humanos extraídos para lesões de cárie artificial com gel de polímero sintético e as amostras foram divididas em quatro grupos de acordo com os agentes de teste: NHT, TCPT, FT e um grupo sem tratamento (NT). Cada grupo foi submetido à ciclagem de pH com a aplicação de dentífrico em forma de pasta duas vezes ao dia (2 minutos cada) por 10 dias. A microdureza superficial foi medida antes da desmineralização, após a desmineralização e após o ciclo de pH. A dureza em diferentes períodos, a percentagem de recuperação da dureza (% HR) e a percentagem do potencial de remineralização (% RP) foram determinadas e analisadas estatisticamente. A microscopia de luz polarizada foi utilizada para avaliar a profundidade da lesão. Observou-se remineralização significativa das lesões de cárie entre os diferentes dentífricos em relação ao NT ($P<0,05$). Não foi encontrada diferença significativa no potencial de remineralização entre NHT, TCPT e FT ($P>0,05$) e não houve diferença significativa em % FC e % RP entre NHT, TCPT e FT ($P>0,05$). A microscopia de luz polarizada indicou uma maior diminuição na profundidade da lesão cáries ao usar NHT em comparação com TCPT e FT, com aumento mínimo na profundidade para NT. Desta forma, o estudo mostrou que o NHT tinha o potencial de remineralizar lesões cáries artificiais, mostrando-se como uma alternativa para a terapêutica da cárie dentária.

O objetivo do estudo de Kasemkhun et al. (2021) foi avaliar o efeito remineralizante de vários dentífricos não fluoretados sobre a cárie artificial. Utilizaram cinquenta dentes incisivos hígidos que foram incluídos em resina acrílica autopolimerizável e imersos em

solução desmineralizante por 4 dias formando lesões de cárie artificiais. Todos os dentes foram divididos em cinco grupos (10 dentes/grupo): Grupo I água desionizada (controle); Grupo II 1000 ppm de flúor (Kodomo, Lion Corporation, Tailândia); Grupo III dentífrico não fluoretado contendo glicerofosfato de cálcio e lactato de cálcio (Dokbuaku, Twinlotus Co., Ltd, Tailândia); Grupo IV Pasta de fosfopeptídeo-fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP) (GC Tooth Mousse, GC International Tokyo, Japão) e Grupo V pasta de dentes não fluoretada contendo nanohidroxiapatite (nHA) (Apagard, Sangi Co., Ltd, Japão). Os espécimes foram submetidos à ciclagem de pH e imersos em pasta de dentes duas vezes ao dia durante 7 dias. Os valores basais da microdureza superficial (SMH), antes e depois do ciclo de pH foram medidos pelos valores de dureza Vickers e a percentagem de recuperação de SMH (% SMHR) foi calculada. Verificou-se que os valores de SMH dos grupos teste foram significativamente maiores do que os do grupo controle ($P < 0,001$). Os autores concluíram que os dentífricos testados apresentaram eficácia na remineralização de cáries.

O objetivo do estudo de Gore et al. (2022) foi avaliar e comparar o potencial de remineralização de CPP-ACPF, fosfato de sacarose cálcica (CaSP), fluoreto de amina (AmF) e nHA. Cento e vinte amostras de esmalte foram recolhidas e divididas em seis grupos ($n=20$), sendo que o processo de desmineralização foi realizado nos Grupos II, III, IV, V e VI. O processo de remineralização foi realizado nos Grupos III, IV, V e VI por 14 dias usando CaSP, AmF e nHA, respetivamente. Nenhum tratamento de superfície foi realizado no Grupo I, tornando-o um grupo controle positivo, enquanto o Grupo II foi considerado um controle negativo, com apenas desmineralização da superfície do esmalte e sem remineralização. A microdureza do esmalte foi medida usando a máquina de teste de microdureza Vickers após um regime de remineralização de 14 dias. Os valores médios de microdureza em ordem decrescente foram: controle positivo > nano-HA > AmF > CaSP > CPP-ACPF > controle negativo. Os autores concluíram então que todos os agentes remineralizantes aplicados exibiram remineralização superficial aprimorada, tendo sido a nHA a apresentar o maior potencial de remineralização, seguida por AmF, CaSP e CPP-ACPF.

O objetivo do estudo de Vitiello et al. (2022) foi comparar qualitativa e quantitativamente a eficácia remineralizante de quatro agentes comercialmente disponíveis em lesões artificiais de esmalte usando técnicas de Microscopia Eletrónica de Varredura (MEV) combinada com Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS). Trinta e seis terceiros

molares extraídos foram recolhidos e distribuídos aleatoriamente em seis grupos (n=6), cinco dos quais foram suspensos em solução desmineralizante por 72 horas, para criar lesões artificiais de esmalte, e um servindo como controlo: G1, tratado com mousse de fosfopeptídeo de caseína e fosfato de cálcio amorfo (CPP-ACP); G2, tratado com um gel contendo nHA; G3, tratado com verniz SF 5%; G4, tratado com um dentifrício contendo ACP funcionalizado com flúor e revestido com carbonato de citrato; G5, lesões artificiais de esmalte não tratadas; G6, esmalte não desmineralizado e não tratado. G1–G4 foram submetidos à ciclagem de pH durante um período de sete dias. As análises da morfologia das superfícies de esmalte dos espécimes foram realizadas por MEV e EDS. Os resultados mostraram que a relação Ca/P do G5 ($2,00 \pm 0,07$) foi estatisticamente diferente ($P < 0,05$) do G1 ($1,73 \pm 0,05$), G2 ($1,76 \pm 0,01$), G3 ($1,88 \pm 0,06$) e G6 ($1,74 \pm 0,04$). No entanto, não foram detetadas diferenças ($P > 0,05$) entre G1, G2 e G6 e entre G4 ($2,01 \pm 0,06$) e G5. Os autores observaram que G1 e G2 apresentaram melhor remineralização superficial do que G3 e G4, após 7 dias de tratamento.

O objetivo do ensaio clínico duplo-cego, randomizado de Pasynska et al. (2023) foi comparar o efeito de prevenção de cáries de uma pasta de dentes com hidroxiapatite sem flúor (teste) e uma pasta de dentes com fluoreto de sódio (1450 ppm de flúor; controlo positivo) em adultos. O desfecho primário foi a percentagem de indivíduos que não apresentaram aumento no índice geral de superfícies de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOs). De acordo com a análise do estudo de protocolo, não foi observado aumento no índice CPOs em 89,3% dos indivíduos do grupo da hidroxiapatite e 87,4% dos indivíduos do grupo do flúor, pelo que a pasta de dentes de hidroxiapatite não foi estatisticamente inferior à pasta de dentes com flúor em relação ao desfecho primário. Desta forma, a hidroxiapatite provou ser um agente anti cárie seguro e eficiente na higiene oral.

Tabela 5:*Resultados dos estudos in vitro incluídos para análise (Continua nas páginas seguintes).*

| Estudo (Autor, ano) | Amostra | Objetivos | Follow up | Intervenção | Métodos | Principais resultados |
|--------------------------------|--|--|----------------------|---|---|---|
| Vyavhare et al., 2015 | 26 incisivos maxilares divididos em 4 grupos: | Avaliar se a nHA e o CPP-ACP podem ser utilizados como alternativa ao flúor para remineralização de lesões cariosas precoces | 12 dias | Lesões cariosas artificiais preparadas com solução desmineralizante A remineralização foi efetuada com 4 ciclos de pH com intervalos de 3 dias | Realizadas medições de microdureza superficial antes/depois da desmineralização e após 3, 6, 9 e 12 dias de ciclagem do pH Foram examinados por microscópio electrónico de varredura | A percentagem de recuperação da microdureza superficial da nHA e do flúor foi significativamente maior que a do CPP-ACP e do controlo negativo Não houve diferença entre a percentagem de recuperação de microdureza superficial entre nHA e flúor |
| | Grupo A – nHA (n=6) | | | | | |
| | Grupo B – CPP-ACP (GC Tooth Mousse) (n=6) | | | | | |
| | Grupo C – Fluoreto (Colgate Total) (n=6) | | | | | |
| | Grupo D – Grupo controlo (n=6) | | | | | |
| Grupo sem tratamento (n=2) | | | | | | |
| Ebadifar et al., 2017 | 80 dentes divididos em 2 grupos: | Avaliar o efeito da nHA na microdureza de lesões cariosas artificiais | 15 dias | As amostras foram desmineralizadas com ácido fosfórico a 37% por 3 minutos e, em seguida, enxaguados com água, pulverizados ao ar por 3 minutos e secos | A microdureza foi medida antes e após a desmineralização e ao fim de 15 dias, utilizando o testador de microdureza HVS-1000 Vickers | A microdureza dos espécimes diminuiu significativamente após a exposição ácida, mas aumentou novamente em ambos os grupos após a exposição aos dentífricos. O aumento da microdureza foi significativamente maior no grupo A |
| | Grupo A: pasta A, contendo 7% de nHA e NaF 1000 ppm (n=40) | | | | | |
| | Grupo B: pasta B, contendo NaF, 1000 ppm (n=40) | | | | | |

Legenda: CCP-ACP (fosfopeptídeo de caseína- fosfato de cálcio amorfo), NaF (Fluoreto de sódio), nHA (Nanohidroxiapatite).

Tabela 5:

Resultados dos estudos in vitro incluídos para análise (Continuação).

| Estudo (Autor, ano) | Amostra | Objetivos | Follow up | Intervenção | Métodos | Principais resultados |
|----------------------------------|---|--|----------------------|---|--|--|
| Manchery et al., 2019 | 48 pré-molares foram divididos em 3 grupos (n=16): Grupo A – nHA Grupo B – NovaMin (Group Pharmaceuticals Limited, India) Grupo C – fluoreto | Avaliar e comparar a capacidade de remineralização de dentífricos em cáries artificiais | 7 dias | Efetuada desmineralização por 96h Amostras sujeitas a ciclagem do pH por 7 dias | O registo das alterações foi feito por microscopia de luz polarizada | A profundidade de lesão diminuiu significativamente (grupo A: 10,56%; grupo B: 6,73%; grupo C 9,58%) |
| Joshi et al., 2019 | 60 pré-molares foram divididos em 6 grupos: Grupo 1 –BAG Novamin (Group Pharmaceuticals Limited, India) (n=12) Grupo 2 – nHA (Acclaim, Group Pharmaceuticals Limited, India) (n=12) Grupo 3- f-TCP (n=12) Grupo 4 –GSE (n=12) Grupo 5 – dentífrico contendo flúor (1000 ppm) (n=6) Grupo 6 – controlo negativo (água destilada) (n=6) | Avaliar o potencial remineralizante de 4 agentes comercialmente disponíveis, de modo a restaurar o esmalte | 21 dias | Amostras colocadas na solução desmineralizante (pH 4,5) por 48 horas Efetuada ciclagem de pH | SMH avaliada inicialmente, após solução desmineralizante e após ciclagem do pH, através de um testador Vickers | BAG apresentou recuperação de SMH em 96,75% seguido por f-TCP (95,83%), n-HA (90,88%) e GSE (48,71%) |

Legenda: BAG (vidro bioativo), CCP-ACP (fosfopeptideo de caseína-fluoreto de fosfato de cálcio amorfo), f-TCP (fosfato tricálcico funcionalizado), GSE (extrato de semente de uva), NaF (Fluoreto de sódio), nHA (Nanohidroxiapatite), SMH (microdureza superficial basal).

Tabela 5:

Resultados dos estudos in vitro incluídos para análise (Continuação).

| Estudo (Autor, ano) | Amostra | Objetivos | Follow up | Intervenção | Métodos | Principais Resultados |
|-----------------------------------|---|--|----------------------|---|---|--|
| Thimmaiah et al., 2019 | 40 dentes pré-molares divididos em 4 grupos (n=10): Grupo 1 – GC Tooth Mousse Plus (Recaldent GC Asia Dental, Austrália) Grupo 2 – Creme dental Clinpro (3M ESPE Dental Products, Canada) Grupo 3 – Pasta Aclaim (Group Pharmaceuticals Limited, India) Grupo 4 – Saliva artificial | Avaliar quantitativamente o potencial de remineralização do CPP-ACPF, TCP e n- HA usando SEM-EDX | 30 dias | Desmineralização por 96h Grupo 1, 2 e 3 tratados com solução remineralizante Grupo 4: saliva artificial trocada a cada 24h | No início e após remineralização as amostras foram analisadas por SEM- EDX para análise elementar (Ca/P) | A percentagem em massa de Ca/P após a remineralização foi significativamente maior com CPP-ACP-F e TCP- F seguido de nHA. |
| Kasemkhun et al., 2021 | 50 dentes incisivos foram divididos em 5 grupos (n=10): Grupo I: controlo Grupo II: 1000 ppm F Grupo III: dentífrico não fluoretado com glicerofosfato de cálcio e lactato de cálcio Grupo IV: pasta (CPP-ACP) Grupo V: dentífrico não fluoretado com nHA | Avaliar o efeito remineralizante entre vários dentífricos não fluoretados sobre a cárie artificial em dentes decíduos | 7 dias | Dentes imersos em solução desmineralizante por 4 dias; ciclagem do pH e imersão em pasta de dentes duas vezes por dia, durante 7 dias | Os valores de microdureza basais, antes e após a ciclagem de pH (SMH) foram medidos, e a percentagem de recuperação de SMH (% SMHR) foi calculada | SMH dos grupos teste foram significativamente maiores do que os do grupo controlo A % SMHR do Grupo II foi significativamente maior que do Grupo III |

Legenda: CCP-ACPF (fosfopeptídeo de caseína-fluoreto de fosfato de cálcio amorfo), nHA (Nanohidroxiapatite), SEM-EDX (microscopia eletrónica de varredura e raios-X de energia dispersiva), SMH (microdureza superficial basal), TCP (fosfato tricálcico).

Tabela 5:

Resultados dos estudos in vitro incluídos (Continuação).

| Estudo (Autor, ano) | Amostra | Objetivos | Follow up | Intervenção | Métodos | Principais Resultados |
|--------------------------------|---|---|----------------------|---|--|---|
| Juntavee et al., 2021 | 60 pré-molares divididos em 4 grupos (n=15): | Comparar o potencial de remineralização do creme dental nHA em lesões de cárie | 10 dias | Ciclagem de pH com aplicação de pasta dentífrica na forma de chorume duas vezes ao dia (2 min cada) durante 10 dias | Amostras avaliadas quanto à microdureza superficial antes da desmineralização, após a desmineralização e após a ciclagem de pH | Observada remineralização significativa das lesões cariosas entre os diferentes dentífricos em comparação com o NT Não foi encontrada diferença significativa no potencial de remineralização entre grupos |
| | Grupo NHT: dentífrico nHA | | | | | |
| | Grupo TCPT: TCPT funcionalizado | | | | | |
| | Grupo FT: dentífrico com flúor | | | | | |
| | Grupo NT: grupo controlo | | | | | |
| Gore et al., 2022 | 120 pré-molares divididos em 6 grupos (n=20): | Avaliar e comparar o potencial de remineralização de CPP-ACP, sacarose fosfato de cálcio (CaSP), fluoreto de amina (AmF) e nanohidroxiapatite | 14 dias | O processo de desmineralização foi efetuado nos grupos II, III, IV, V e VI durante 72h Grupos III, IV, V e VI remineralizadas por 3 min com o respetivo agente remineralizador | Microdureza avaliada pelo instrumento de Vickers após os 14 dias | A variação da microdureza foi n-HA>AmF>CaSP>CPP-ACP |
| | Grupo I – controlo | | | | | |
| | Grupo II – só desmineralização | | | | | |
| | Grupo III – CPP-ACP | | | | | |
| | Grupo IV – CaSP | | | | | |
| | Grupo V – AmF | | | | | |
| Grupo VI – nHA | | | | | | |

Legenda: AmF (Fluoreto de amina), CaSP (sacarose fosfato de cálcio), nHA (Nanohidroxiapatite), TCP (fosfato tricálcico).

Tabela 5:*Resultados dos estudos in vitro incluídos para análise (Continuação).*

| Estudo (Autor, ano) | Amostra | Objetivos | Follow up | Intervenção | Métodos | Principais Resultados |
|----------------------------------|--|---|----------------------|---|--|--|
| Vitiello et al., 2022 | 36 molares extraídos distribuídos por 6 grupos (n=6): G1- CPP-ACP G2 - gel nHA G3 - verniz SF G4 - dentífrico com ACP funcionalizado com flúor G5 - lesões artificiais não tratadas G6 - não desmineralizado nem tratado | Comparar a eficácia remineralizante de quatro agentes comercialmente disponíveis em lesões artificiais usando SEM-EDX | 7 dias | Todos os grupos, exceto o G6 foram imersos numa solução desmineralizante com pH 4,4 por 72h Grupo 1 a Grupo 4 foram submetidos à ciclagem de pH uma vez por dia durante 7 dias | Realizadas análises de morfologia da superfície do esmalte por SEM e EDX | A relação Ca/P do G5 foi estatisticamente diferente dos restantes CPP-ACP e nHA apresentam melhor remineralização superficial |

Legenda: ACP (fosfato de cálcio amorfo), CCP-ACP (fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo), nHA (Nanohidroxiapatite), SEM-EDX (microscopia eletrônica de varredura e raios-X de energia dispersiva), SF (Fluoreto de estrôncio).

Tabela 6:

Resultados dos ensaios clínicos randomizados incluídos para análise.

| Estudo (Autor, ano) | Amostra | Objetivos | Follow up | Intervenção | Métodos | Principais Resultados |
|--------------------------------|--|--|----------------------|---|--|---|
| Badice et al., 2019 | 50 pacientes foram divididos em 2 grupos: Grupo A- nHA Grupo B - flúor | Avaliar e comparar os efeitos clínicos de uma pasta dentífrica iraniana contendo nHA com uma contendo F em lesões precoces do esmalte | 6 meses | Ensinado o método de escovagem de Bass Participantes instruídos a usar a pasta de dentes duas vezes por dia (manhãs e noites) | Obtidas três fotografias (frontal, lateral direita e esquerda) As superfícies com lesões de mancha branca foram registadas usando DIAGNOdent (KaVo, Alemanha) | A extensão da lesão apresentou uma diminuição significativa Os resultados do DIAGNOdent mostraram o desempenho superior da pasta dentífrica contendo nHA |
| Alhamed et al., 2020 | 90 lesões cariosas iniciais divididas em 3 grupos: grupo A: TCP (n=30) grupo B: verniz fluoretado (n=30) grupo C: gel de nHA (n=30) | Avaliar e comparar a eficácia de três diferentes agentes remineralizantes (pasta de fosfato tricálcico, verniz fluoretado e gel de nHA) usando o dispositivo DIAGNOdent (KaVo, Alemanha) | 4 semanas | Agente remineralizante aplicado 1 vez por semana durante quatro semanas Pacientes educados sobre a importância da higiene oral | As pontuações DIAGNOdent de lesões cariosas iniciais foram registadas para avaliar o efeito de agentes remineralizantes | Elevada diferença estatisticamente significativa nos registos de seguimento entre nHA <i>versus</i> TCP e verniz fluoretado (nHA foi superior) |
| Pasynska et al., 2023 | 194 pacientes divididos em 2 grupos: Grupo I: dentífrico de nHA (n=97) Grupo II: dentífrico fluoretado (n=97) | Comparar a eficácia de prevenção da cárie de uma pasta dentífrica com nHA e uma pasta dentífrica com fluoreto de sódio | 18 meses | A escovagem dentária foi realizada duas vezes ao dia (manhã e noite; após as refeições) durante 3 minutos | Avaliação clínica da percentagem de indivíduos que não apresentaram aumento no índice global CPOS | 89,3% do grupo 1 e 87,4% do grupo 2 sem aumento no índice CPOS |

Legenda: CPOS (superfícies de dentes cariados, perdidos e obturados), nHA (Nanohidroxiapatite), TCP (fosfato tricálcico).

3. Discussão

Quando um dente erupciona na cavidade oral, o esmalte hipomineralizado encontra uma ecologia complexa. O desequilíbrio neste ambiente complexo contém a chave para a origem da cárie dentária. O aparecimento da cárie dentária requer o estabelecimento de condições físico-químicas necessárias para dissolver a estrutura mineral dentária e certos agentes químicos têm a capacidade de modificar esta perda mineral causada pelos ácidos (Pushpalatha et al., 2023).

Os dentífricos contendo nHA são produtos de nova geração que se encontram disponíveis no mercado e têm capacidade remineralizante. A nHA previne cáries dentárias principalmente por exibir forte afinidade de ligação com proteínas e fragmentos de placa e bactérias. Assim, este produto atua através do preenchimento da estrutura dentária danificada e da reparação da depressão da superfície do esmalte.

O substrato usado nos vários estudos correspondeu ao esmalte, apresentando lesões de cárie precoce induzidas artificial e quimicamente, visando imitar a situação clínica de cáries incipientes (não cavitárias) observadas em peças dentárias. O esmalte humano inclui nanocristais de hidroxiapatite carbonatada, alinhados morfologicamente, paralelos, com até 70 nm de largura e 30 nm de espessura, agrupados em hastes de 5 µm de largura (prismas) ou num arranjo entre hastes que preenche o espaço (Beniash et al., 2019). Quando as cáries se iniciam (desmineralização), as junções do prisma do esmalte são ampliadas e a destruição da estrutura interprismática é observada (Kunin, Evdokimova & Moiseeva, 2015). Além disso, algumas proteínas da matriz permanecem incorporadas no componente orgânico do esmalte e essas proteínas operam como um andaime para a condução de nHA para que possam ser facilmente depositadas dentro das lacunas (Lubarsky et al., 2014).

De acordo com alguns investigadores, o mecanismo de ação da nHA é que promove a remineralização depositando nanopartículas de apatite nos defeitos do esmalte ou atuando como um reservatório de fosfato de cálcio, mantendo um estado de supersaturação em relação aos minerais do esmalte, aumentando a remineralização e inibindo a desmineralização (Philip, 2019).

Uma das grandes preocupações com a utilização de dentífricos fluretados é o desenvolvimento de fluorose dentária, sendo que também há uma certa preocupação com a sua toxicidade e daí a procura por alternativas à sua utilização.

O parâmetro primário no estudo de Prasynska e colaboradores foi o índice CPOS. Os autores verificaram que nenhum aumento no índice CPOS foi observado em 89,29% dos indivíduos do grupo hidroxiapatite e 87,36% dos indivíduos do grupo flúor pelo que os resultados indicaram não apenas a não inferioridade da nHA, mas a equivalência de eficácia entre o dentífrico contendo hidroxiapatite e o dentífrico fluoretado (Prasynska et al., 2023).

Além do CPOS, o número total de lesões de cárie foi determinado com o DIAGOdent. Este é um dispositivo para transiluminação de luz infravermelha próxima de laser diodo aplicada a tecidos dentários. Este equipamento permite a visualização de lesões de cárie em superfícies oclusais e proximais e mede a sua gravidade em tempo real. Pode ser utilizado sem limitações e é uma ferramenta não invasiva e não destrutiva (Abdelaziz & Krejci, 2015). Os autores não observaram um aumento da percentagem de lesões de cárie em 60,71% dos indivíduos do grupo hidroxiapatite e 57,47% dos indivíduos do grupo flúor, sendo que a diferença entre os métodos CPOS e DIAGNOdent pode ser explicada pela sensibilidade do método já que este último também deteta lesões abaixo da superfície dentária (Prasynska et al., 2023).

Também o estudo de Badiee e colaboradores (2019) e Alhamed e colaboradores (2020) utilizaram o DIAGNOdent. No caso de Badiee e colaboradores, este equipamento foi utilizado para medir a fluorescência, verificando-se que a maior redução final ocorreu no grupo nHA, o que é indicativo de remineralização. Além do grau de fluorescência, os autores analisaram o índice de extensão da lesão através de fotografias que mostraram que a aplicação de nHA resultou numa redução significativa da extensão da lesão em 6 meses. A tendência de redução observada prevê que a aplicação contínua de nHA possa resultar numa maior diminuição com o passar do tempo (Badiee et al., 2019).

Também no estudo de Alhamed e colaboradores (2020) o DIAGNOdent foi usado para avaliar o efeito remineralizante. Verificou-se que o gel de nHA apresentou o maior efeito significativo sobre cáries iniciais em comparação com o verniz de flúor e a pasta TCP. Este efeito remineralizante pode ser explicado pelo pequeno tamanho dos cristais de nHA, que atuam como um preenchimento para os pequenos orifícios da superfície do esmalte desmineralizada (Alhamed et al., 2020). Uma comparação entre o TCP e nHA demonstrou que a nHA foi mais eficaz, o que é inconsistente com os resultados de Joshi e colaboradores (Joshi et al., 2019). Esta discordância pode ser atribuída à diferença de metodologia experimental aplicada entre ambos os estudos, uma vez que um estudo *in*

vitro pode ser controlado para todas as variáveis. Em oposição, é difícil controlar todas as variáveis no estudo de tipologia *in vivo*.

Os resultados do estudo de Manchery e colaboradores são comparáveis com outros estudos *in vitro* incluídos nesta revisão sistemática onde a remineralização foi evidente ao utilizar dentífricos contendo nHA (Vyavhare et al., 2015; Ebadifar et al., 2017). A profundidade de lesão diminuiu significativamente (10,56%) após a ciclagem de pH no grupo tratado com nHA (Manchery et al., 2019).

A nHA induz a remineralização do esmalte consistente com a formação de uma camada homogênea de apatite em superfícies desmineralizadas do esmalte após o tratamento. Isto pode ser atribuído às propriedades hidrofílicas e hidratantes da nHA, que permitem que ela produza uma camada fina na superfície do dente, resultando numa maior dureza da superfície e na sua remineralização (Ebadifar et al., 2017).

Várias técnicas estão disponíveis para explorar os processos de desmineralização e remineralização da superfície dentária. Além da análise de microdureza de Vickers, técnicas analíticas avançadas estão também disponíveis, incluindo microscopia eletrônica de varredura ou espectroscopia de raios X por dispersão de energia.

A maioria dos estudos incluídos avaliou a microdureza da superfície do esmalte tendo sido verificado que a nHA não apresentava diferenças significativas em relação aos outros produtos testados. Contudo, o estudo de Joshi et al. (2019) foi aquele que apresentou o valor mais baixo de recuperação de microdureza de superfície.

Também um estudo *in situ*, que comparou a eficácia de dois cremes dentários contendo nHA e flúor na promoção da remineralização da cárie inicial do esmalte, descobriu que embora a nHA tenha alcançado uma eficácia comparável ao produto composto por 500 ppm de flúor, ela permitiu uma remineralização mais homogênea da lesão cáries quando comparada com a laminação da superfície da lesão induzida pelo flúor após análise de microrradiografia (Amaechi et al., 2019).

Inevitavelmente esta revisão sistemática apresenta limitações estando estas associadas aos estudos incluídos que são maioritariamente estudos *in vitro*. Além disso, a revisão focou-se na utilização de dentífricos com nHA. Também a fonte das amostras, a duração de cada estudo, o modo e a duração da administração de nHA, a maturidade da estrutura do dente e a fragilidade do mesmo podem afetar os resultados. Os ambientes *in vitro* nem sempre replicam com precisão o ambiente oral natural e os resultados podem não ser

aplicáveis ou comparáveis a cenários de casos clínicos. A falta de saliva, placa e película salivar que inevitavelmente estariam presentes na cavidade oral é uma das limitações dos estudos *in vitro*. Outra limitação pode ser que, apesar das amostras serem divididas aleatoriamente em grupos experimentais alguns dentes podem ter maior suscetibilidade do que outros à desmineralização devido à idade do doador ou à exposição a fatores ambientais. Além disso, a ciclagem de pH é mais agressiva do que os ataques ácidos a que um dente está exposto diariamente na cavidade oral.

Salienta-se a necessidade de padronizar o procedimento experimental e fornecer informações adicionais sobre o uso de pastas dentífricas com nHA. Devem ser investigados os seus efeitos antimicrobianos assim como realizar pesquisas que examinem a relação custo-efetividade. Por outro lado, devem ser conduzidas investigações num segmento mais amplo da população, incluindo crianças e/ou pacientes não cooperantes.

III. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática permite concluir que a nHA pode promover a remineralização de lesões de cáries precoces, potencialmente, por ser incorporada na estrutura porosa do dente causada pelo processo de cárie e, assim, aumentar o seu conteúdo mineral e dureza.

Verifica-se que a nHA apresenta vários efeitos benéficos quando utilizada em dentífricos, incluindo o aumento da remineralização em lesões iniciais do esmalte, inibição do processo de formação de cáries e diminuição da desmineralização da superfície dentária.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática são maioritariamente *in vitro* e com um risco médio de viés, avaliado através da ferramenta QUIN, sendo os estudos *in vivo* de qualidade média ou elevada, pelo que se pode afirmar que a nHA tem potencial de remineralização quando utilizada em dentífricos. Contudo, como a maioria dos estudos analisados foi de tipologia *in vitro*, as propriedades reais da nHA quando aplicada em ambiente oral podem diferir ligeiramente das propriedades descritas na literatura consultada.

Atualmente, as evidências que apoiam a eficácia da nHA ainda são controversas e a literatura disponível é escassa e limitada pelo que se mostra necessária a realização de estudos adicionais com períodos de acompanhamento de longa duração e investigações com protocolos experimentais padronizados de forma a avaliar o efeito do nHA na dentição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alhamed, M., Almalki, F., Alselami, A., Alotaibi, T., & Elkwatehy, W. (2020). Effect of different remineralizing agents on the initial carious lesions - A comparative study. *The Saudi dental journal*, 32(8), 390–395. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.11.001>
- Amaechi, B. T., AbdulAzees, P. A., Alshareif, D. O., Shehata, M. A., Lima, P. P. C. S., Abdollahi, A., Kalkhorani, P. S., & Evans, V. (2019). Comparative efficacy of a hydroxyapatite and a fluoride toothpaste for prevention and remineralization of dental caries in children. *BDJ open*, 5, 18. <https://doi.org/10.1038/s41405-019-0026-8>
- Anil, A., Ibraheem, W. I., Meshni, A. A., Preethanath, R. S., & Anil, S. (2022). Nano-Hydroxyapatite (nHAp) in the Remineralization of Early Dental Caries: A Scoping Review. *International journal of environmental research and public health*, 19(9), 5629. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095629>
- Badiee, M., Jafari, N., Fatemi, S., Ameli, N., Kasraei, S., & Ebadifar, A. (2020). Comparison of the effects of toothpastes containing nanohydroxyapatite and fluoride on white spot lesions in orthodontic patients: A randomized clinical trial. *Dental research journal*, 17(5), 354–359.
- Chen, L., Al-Bayatee, S., Khurshid, Z., Shavandi, A., Brunton, P., & Ratnayake, J. (2021). Hydroxyapatite in Oral Care Products-A Review. *Materials (Basel, Switzerland)*, 14(17), 4865. <https://doi.org/10.3390/ma14174865>
- Ebadifar, A., Nomani, M., & Fatemi, S. A. (2017). Effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on microhardness of artificial carious lesions created on extracted teeth. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 11(1), 14–17. <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.003>
- Florea, A. D., Pop, L. C., Benea, H. R., Tomoaia, G., Racz, C. P., Mocanu, A., Dobrota, C. T., Balint, R., Soritau, O., & Tomoaia-Cotisel, M. (2023). Remineralization Induced by Biomimetic Hydroxyapatite Toothpastes on Human Enamel. *Biomimetics (Basel, Switzerland)*, 8(6), 450. <https://doi.org/10.3390/biomimetics8060450>
- Gore, A. B., Patel, S. P., Gulve, M. N., & Aher, G. B. (2022). Comparative evaluation of the remineralizing potential of different calcium and fluoride-based delivery systems on artificially demineralized enamel surface; an *in vitro* study. *Journal of conservative dentistry : JCD*, 25(3), 292–296. https://doi.org/10.4103/jcd.jcd_5_22
- Grocholewicz, K., Matkowska-Cichocka, G., Makowiecki, P., Drożdżik, A., Eychmielewska, H., Dziewulska, A., Tomasik, M., Trybek, G., & Janiszewska-Olszowska, J. (2020). Effect of nano-hydroxyapatite and ozone on approximal initial caries: a randomized clinical trial. *Scientific reports*, 10(1), 11192. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67885-8>
- Joshi, C., Gohil, U., Parekh, V., & Joshi, S. (2019). Comparative Evaluation of the Remineralizing Potential of Commercially Available Agents on Artificially Demineralized Human Enamel: An *In vitro* Study. *Contemporary clinical dentistry*, 10(4), 605–613. https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_679_18
- Juntavee, A., Juntavee, N., & Hirunmoon, P. (2021). Remineralization Potential of Nanohydroxyapatite Toothpaste Compared with Tricalcium Phosphate and

- Fluoride Toothpaste on Artificial Carious Lesions. *International journal of dentistry*, 2021, 5588832. <https://doi.org/10.1155/2021/5588832>
- Kasemkhun, P., & Rirattanapong, P. (2021). The Efficacy of Non-fluoridated Toothpastes on Artificial Enamel Caries in Primary Teeth: An *In Vitro* Study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 11(4), 397–401. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_64_21
- Manchery, N., John, J., Nagappan, N., Subbiah, G. K., & Premnath, P. (2019). Remineralization potential of dentifrice containing nanohydroxyapatite on artificial carious lesions of enamel: A comparative *in vitro* study. *Dental research journal*, 16(5), 310–317.
- Nikfallah, A., Mohammadi, A., Ahmadakhondi, M., & Ansari, M. (2023). Synthesis and physicochemical characterization of mesoporous hydroxyapatite and its application in toothpaste formulation. *Heliyon*, 9(10), e20924. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20924>
- O'Hagan-Wong, K., Enax, J., Meyer, F., & Ganss, B. (2022). The use of hydroxyapatite toothpaste to prevent dental caries. *Odontology*, 110(2), 223–230. <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00675-4>
- Paszynska, E., Pawinska, M., Enax, J., Meyer, F., Schulze Zur Wiesche, E., May, T. W., Amaechi, B. T., Limeback, H., Hernik, A., Otulakowska-Skrzynska, J., Krahel, A., Kaminska, I., Lapinska-Antonczuk, J., Stokowska, E., & Gawriolek, M. (2023). Caries-preventing effect of a hydroxyapatite-toothpaste in adults: a 18-month double-blinded randomized clinical trial. *Frontiers in public health*, 11, 1199728. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1199728>
- Pepla, E., Besharat, L. K., Palaia, G., Tenore, G., & Migliau, G. (2014). Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Annali di stomatologia*, 5(3), 108–114.
- Pitts, N. B., Ekstrand, K. R., & ICDAS Foundation (2013). International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and its International Caries Classification and Management System (ICCMS) - methods for staging of the caries process and enabling dentists to manage caries. *Community dentistry and oral epidemiology*, 41(1), e41–e52. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12025>
- Pushpalatha, C., Gayathri, V. S., Sowmya, S. V., Augustine, D., Alamoudi, A., Zidane, B., Hassan Mohammad Albar, N., & Bhandi, S. (2023). Nanohydroxyapatite in dentistry: A comprehensive review. *The Saudi dental journal*, 35(6), 741–752. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.05.018>
- Schlagenhauf, U., Kunzelmann, K. H., Hannig, C., May, T. W., Hösl, H., Gratza, M., Viergutz, G., Nazet, M., Schamberger, S., & Proff, P. (2019). Impact of a non-fluoridated microcrystalline hydroxyapatite dentifrice on enamel caries progression in highly caries-susceptible orthodontic patients: A randomized, controlled 6-month trial. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 10(2), e12399. <https://doi.org/10.1111/jicd.12399>
- Sheth, V. H., Shah, N. P., Jain, R., Bhanushali, N., & Bhatnagar, V. (2022). Development and validation of a risk-of-bias tool for assessing *in vitro* studies conducted in dentistry: The QUIN. *The Journal of prosthetic dentistry*, 131(6), 1038–1042. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2022.05.019>

- Thimmaiah, C., Shetty, P., Shetty, S. B., Natarajan, S., & Thomas, N. A. (2019). Comparative analysis of the remineralization potential of CPP-ACP with Fluoride, Tri-Calcium Phosphate and Nano Hydroxyapatite using SEM/EDX - An *in vitro* study. *Journal of clinical and experimental dentistry*, *11*(12), e1120–e1126. <https://doi.org/10.4317/jced.55941>
- Vitiello, F., Tosco, V., Monterubbianesi, R., Orilisi, G., Gatto, M. L., Sparabombe, S., Memé, L., Mengucci, P., Putignano, A., & Orsini, G. (2022). Remineralization Efficacy of Four Remineralizing Agents on Artificial Enamel Lesions: SEM-EDS Investigation. *Materials (Basel, Switzerland)*, *15*(13), 4398. <https://doi.org/10.3390/ma15134398>
- Vyavhare, S., Sharma, D. S., & Kulkarni, V. K. (2015). Effect of three different pastes on remineralization of initial enamel lesion: an *in vitro* study. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, *39*(2), 149–160. <https://doi.org/10.17796/jcpd.39.2.yn2r54nw24l03741>
- Zafar, M. S., Amin, F., Fareed, M. A., Ghabbani, H., Riaz, S., Khurshid, Z., & Kumar, N. (2020). Biomimetic Aspects of Restorative Dentistry Biomaterials. *Biomimetics (Basel, Switzerland)*, *5*(3), 34. <https://doi.org/10.3390/biomimetics5030034>

ANEXOS

Anexo A – Checklist CONSORT

Título e resumo:

- 1a. Identificação como ensaio randomizado no título.
- 1b. Resumo estruturado da concepção, métodos, resultados e conclusões do ensaio.

Introdução:

- 2a. Contexto científico e explicação da fundamentação.
- 2.b Objetivos ou pressupostos específicos.

Métodos:

- 3a. Descrição da concepção do ensaio (paralelo, fatorial, entre outros), incluindo o rácio de atribuição.
- 3b. Alterações significativas aos métodos após o início do ensaio com justificação.
- 4a. Critérios de elegibilidade dos participantes.
- 4b. Ambientes e locais onde os dados foram recolhidos.
5. Intervenções para cada grupo com pormenor suficiente para permitir a sua reprodução, incluindo como e quando foram efetivamente administradas.
- 6a. Medidas de resultados primários e secundários totalmente definidas e pré-especificadas, incluindo como e quando foram avaliadas.
- 6b. Quaisquer alterações aos resultados do ensaio após o seu início, com indicação dos motivos.
- 7a. Como foi determinada a dimensão da amostra.
- 7b. Se aplicável, explicação das análises intercalares e das diretrizes de interrupção.
- 8a. Método utilizado para gerar a sequência de atribuição aleatória.
- 8b. Tipo de aleatorização; pormenores sobre eventuais restrições.
9. Mecanismo utilizado para implementar a sequência de atribuição aleatória, descrevendo quaisquer medidas adotadas para ocultar a sequência até à atribuição das intervenções.

10. Quem gerou a sequência de atribuição aleatória, quem recrutou os participantes e quem os atribuiu às intervenções?

11a. Se aplicável, quem foi “cegado” após a atribuição das intervenções e como?

11b. Se aplicável, descrição da similaridade das intervenções.

12a. Métodos estatísticos utilizados para comparar grupos para resultados primários e secundários.

12b. Métodos para análises adicionais, tais como análises de subgrupos e análises ajustadas.

Resultados:

13a. Para cada grupo, o número de participantes que foram atribuídos aleatoriamente, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o resultado primário.

13b. Para cada grupo, as perdas e exclusões, após a aleatorização, e os motivos.

14a. Datas que definem o recrutamento e os períodos de acompanhamento.

14b. Razões pelas quais o ensaio foi terminado ou interrompido.

15. Um quadro com as características demográficas e clínicas de base de cada grupo.

16. Para cada grupo, o número de participantes incluídos em cada análise e se a análise foi efetuada por grupos originalmente designados.

17a. Para cada resultado primário e secundário, os resultados para cada grupo, juntamente com o tamanho estimado do efeito e a sua exatidão.

17b. Para resultados binários, recomenda-se que sejam apresentados os tamanhos de efeito absoluto e relativo.

18. Resultados de quaisquer outras análises efetuadas, incluindo análises de subgrupos, análises de subgrupos e ajustadas, distinguindo entre análises pré-especificadas e exploratórias.

19. Quaisquer danos significativos ou efeitos indesejados em cada grupo.

Discussão:

20. As limitações do ensaio, abordando potenciais fontes de enviesamento, imprecisão e, se for caso disso, análises múltiplas.

21. Generalização dos resultados do ensaio.
22. Interpretação coerente com os resultados, equilibrando as vantagens e desvantagens e tendo em conta outros testes relevantes.

Outras informações:

23. Número de registo e nome do registo do ensaio.
24. Local onde pode ser consultado o protocolo completo do ensaio, se disponível.
25. Fontes de financiamento e outros apoios, papel dos financiadores